

Comment prouver le bénéfice d'une admission précoce?

Sylvie Chevret

Grrr-OH 13 décembre 2012

Plan

- ▶ Prouver un bénéfice ?
 - ▶ Différents niveaux de preuve
 - ▶ Intervention contrôlable ou non ?

- ▶ ... celui de l' admission « précoce »



Evidence-Based Medicine

<u>Type de données</u>	Type d'étude	Niveau de preuve	Grade des recommandations
Essais comparatifs randomisés (ECR) de forte puissance Méta-analyses d'essais randomisés	Etude expérimentale (d'intervention)	1	A Preuve scientifique établie
Essais comparatifs randomisés (ECR) de faible puissance Etudes comparatives non randomisées Etudes de cohortes	Etude expérimentale (d'intervention)	2	B Présomption scientifique
Etudes cas-témoins	Etude d'observation	3	C Faible niveau de preuve scientifique
Etudes rétrospectives Séries de cas Etude épidémiologiques descriptives	Etude d'observation	4	

Questions préliminaires à « comment »

- ▶ Bénéfice de ?
 - ▶ **Quelle Intervention/exposition**
- ▶ Pour qui ?
 - ▶ Population éligible
- ▶ Sur quoi ?
 - ▶ Critère de jugement



Au mieux : Preuve scientifique établie

- ▶ Pour les interventions « contrôlables »
 - ▶ Etudes expérimentales

<u>Type de données</u>	Type d'étude	Niveau de preuve	Grade des recommandations
Essais comparatifs randomisés (ECR) de forte puissance Méta-analyses d'essais randomisés	Etude expérimentale (d'intervention)	1	A Preuve scientifique établie





Sir Ronald
Fisher

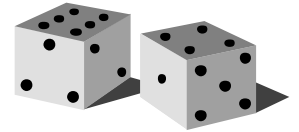
Prouver un bénéfice

- ▶ L' **E**ssai **C**omparatif **R**andomisé (ECR)

- ▶ Proposé par Sir Ronald Fisher

= tirer au sort pour chaque malade l' intervention qu' il va recevoir

- ▶ seul principe : résultat imprévisible



- ▶ Devenu le Gold standard pour évaluer l' efficacité d' une intervention

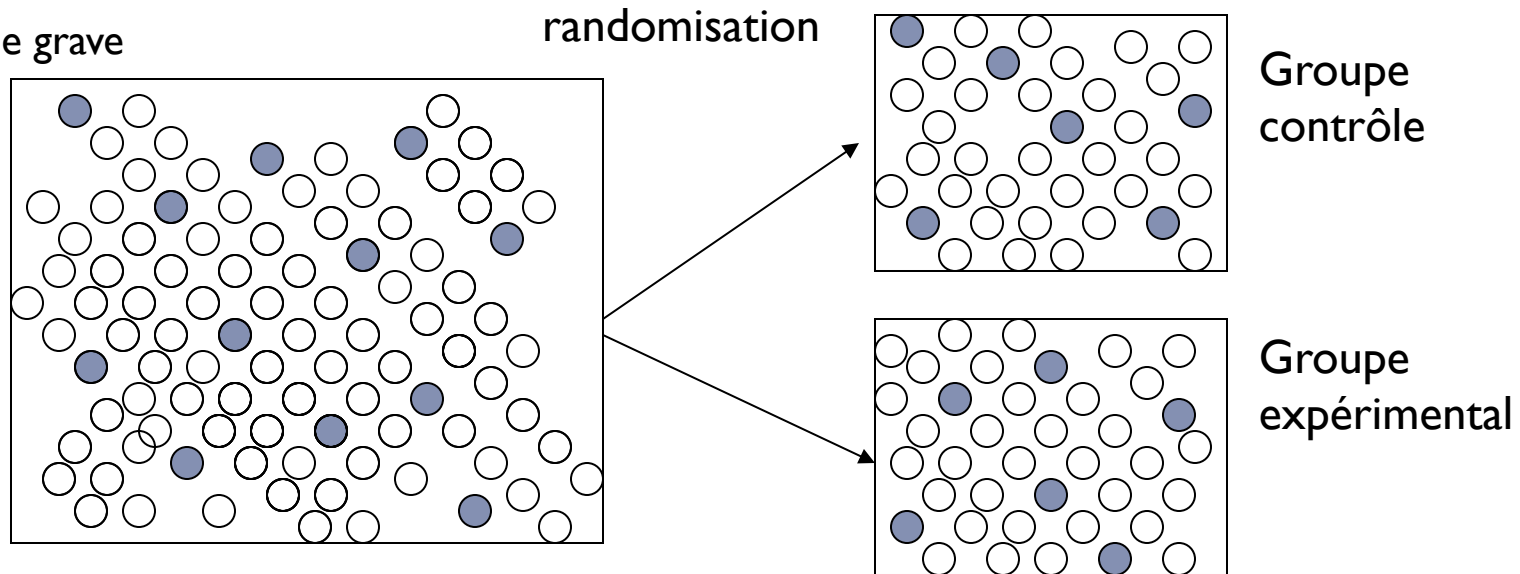
- ▶ Idéalement, **contre placebo, en double aveugle**



Garantit l'absence de sélection

○ Forme bénigne

● Forme grave



- ▶ En moyenne, les sujets avec ou sans intervention sont identiques : La randomisation permet l'équilibre de répartition des covariables initiales, mesurées ou non, entre les deux groupes
- ▶ Le groupe contrôle est représentatif du groupe d'intervention s'il n'avait pas reçu l'intervention
 - ▶ (et inversement)



Mais ...

- ▶ Les travaux de Fisher concernaient l'agronomie
- ▶ mais ... le maïs
 - ▶ ne pose pas de question éthique ou de faisabilité quant à la randomisation
 - ▶ ...



- ▶ Nécessite de vérifier que l'intervention est « contrôlable »
 - ▶ Éthiquement possible de l'appliquer ou non
-



Questions éthiques (1)

« It has been argued that participants may be called to sacrifice their own best interests for the benefit of future patients. »

BMJ 1998;317:1209-1212

The ethics of randomised controlled trials from the perspectives of patients, the public, and healthcare professionals. Sarah J L Edwards, R J Lilford, J Hewison

Questions éthiques (2)

- ▶ Essais justifiés sur la seule clause d' « incertitude » (*equipoise*) pour le patient
 - ▶ **Alternative de prise en charge**
 - ▶ Rationnel scientifique

Ethical issues in the design and conduct of randomised controlled trials

SJL Edwards

RJ Lilford

DA Braunholtz

JC Jackson

J Hewison

J Thornton

Clause d'incertitude ?

▶ **Quelle alternative ?**

1. Intervention : Admission « **précoce** » en USI

- ▶ Suggère délai entre début défaillances (?) et admission USI, donc une **antériorité** à l'admission en USI
- ▶ « précoce » ? Quel **seuil** ?
 - EX : Admission précoces et CAP si date admission USI = date admission urgences
- ▶ Décision subjective ? (centre)docteur-dépendante ?

2. Groupe contrôle ?

- ▶ Pas admission ?
- ▶ Admission « retardée » ?

▶ **Pour qui ?**

- ▶ Population éligible : les malades d'hématologie
- ▶ Lesquels sont « candidats » à la réanimation ?



Si l' « intervention » ne peut être contrôlée ...

- ▶ Évaluation du bénéfice basée sur des études d'observation
 - ▶ Faible niveau de preuve/Présomption scientifique

<u>Type de données</u>	Type d'étude	Niveau de preuve	Grade des recommandations
Essais comparatifs randomisés (ECR) de faible puissance Etudes comparatives non randomisées Etudes de cohortes	Etude expérimentale (d'intervention)	2	B Présomption scientifique
Etudes cas-témoins	Etude d'observation	3	C
Etudes rétrospectives Séries de cas Etude épidémiologiques descriptives	Etude d'observation	4	Faible niveau de preuve scientifique



Mêmes Questions

- ▶ **Bénéfice de ?**
 - ▶ Quelle Intervention/exposition
- ▶ **Pour qui ?**
 - ▶ Population éligible
- ▶ **[Sur quoi ?**
 - ▶ Critère de jugement]



Faible niveau de preuve

Type de données	Type d'étude	Niveau de preuve	Grade des recommandations
Etudes cas-témoins	Etude d'observation	3	C Faible niveau de preuve scientifique
Etudes rétrospectives Séries de cas Etude épidémiologiques descriptives	Etude d'observation	4	

▶ Etudes d'observation Rétrospectives [Etudes Cas (**décédés**) - Témoins (**vivants**)]

But : rechercher

- ▶ si le délai admission (mesuré après ...*)
- ▶ si l'admission « précoce » (dans les x jours après ...*)

Est associé au risque de décès ?

*... en règle après l'admission à l'hôpital, parfois après le diagnostic



Faible niveau de preuve

Plupart = études pronostiques
chez des malades USI

**The outcomes of adult patients with
haematological malignancy requiring
admission to the intensive care unit**

KL McDowall, AJ Hart, AJ Cadamy

JICS Volume 12, Number 2, April 2011

- ▶ Revue de 35 études pronostiques
 - Délai hôpital – USI : valeur pronostique retrouvée pour 2 études



Research

Open Access

Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database

Peter A Hampshire¹, Catherine A Welch², Lawrence A McCrossan¹, Katharine Francis³ and David A Harrison²

Critical Care 2009, **13**:R137 (doi:10.1186/cc8016)

(I) étude rétrospective de 7 689 admissions

► Délai hospitalisation-USI

	Number of admissions	Number of deaths	Percentage of deaths	Adjusted Odds ratio (95% CI)	P value
Hospital length of stay before ICU admission					< 0.001
0 days	1,358	735	54.1	1.02 (1.01 to 1.02) (per day)	
1 day	1,266	614	48.5		
2 to 4 days	1,253	690	55.1		
5 to 9 days	977	617	63.2		
10 to 19 days	1,109	735	66.3		
>20 days	1,195	846	70.8		

Suppose effet augmente linéairement (sur échelle log)

Vincent Peigne
Kateřina Rasinová
Lionel Karim
Michael Darmon
Jean-Paul Fermand
Benoît Schlemmer
Élie Azoulay

Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients

(2) étude rétrospective

196 myélomes
mis en USI

▶ Délai hospitalisation-USI

- ▶ ICU admission within 48 h after hospital admission was associated with lower mortality [OR 0.28, 95% CI (0.19–0.89)].

Table 3 Independent predictors of hospital mortality by multivariable analysis

Parameters	Odds ratio	95% CI	P value
Poor chronic health status ^a	2.27	1.04–4.99	0.04
Need for vasopressors	2.57	1.12–5.86	0.02
Need for mechanical ventilation	4.33	1.86–10.10	0.0007
Admission to the ICU for complication of myeloma	2.77	1.13–6.79	0.02
Admission to the ICU during the second period (1996–2001)	0.28	0.10–0.84	0.02
Admission to the ICU during the third period (2002–2006)	0.20	0.06–0.64	0.007
Admission to the ICU less than 2 days after hospital admission	0.41	0.19–0.89	0.02

In addition to these mentioned in the table, the following variables were entered in the final model: high-dose therapy, neutropenia and ICU admission at the earliest (<30 days) stage of the diagnosis of myeloma

^a Performance status 2 or 3

Limites (1)

▶ Etudes rétrospectives

▶ Biais

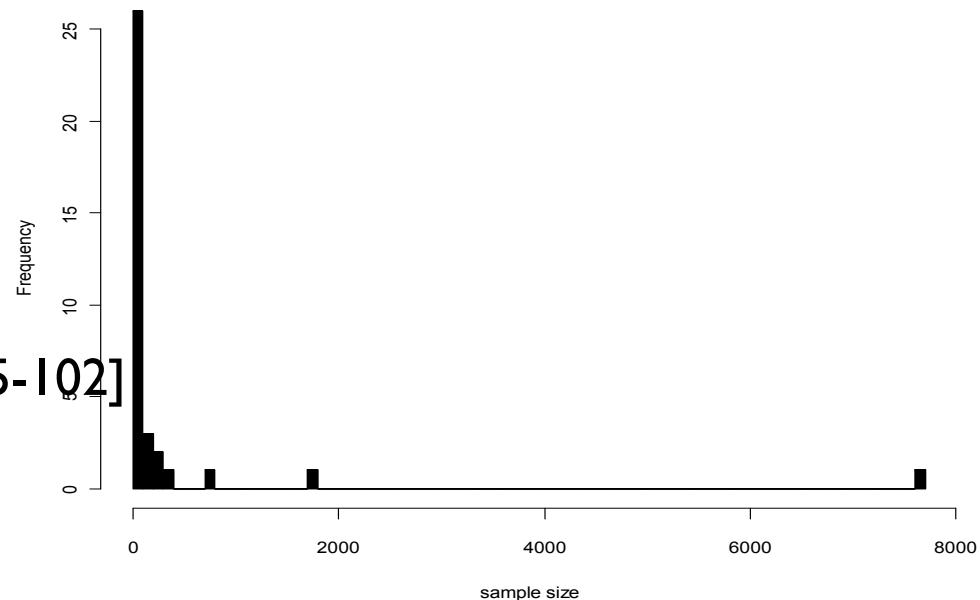
- ▶ sélection
- ▶ mémorisation
- ▶ confusion

▶ Puissance

Sur 35 études,

Médiane effectif = 78 [IQR: 42,5-102]

variant de 18 à 7689



Limites (2)

- ▶ Population admise en USI -> la question ne concerne que les malades admis en réanimation !
 - ▶ Effet recherché = Effet de la durée de séjour à l'hôpital **avant USI** sur la survie des malades une fois en USI
 - Seuls les malades admis en USI ont été analysés
 - Leur délai de survie > délai admission en USI

= données tronquées à Gauche

- ▶ Ignorer cette troncature biaise les résultats

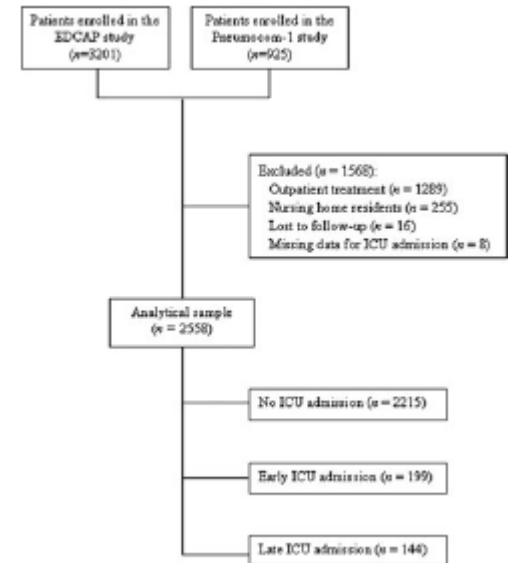


Limites (2)

▶ Le bénéfice concerne les malades d'hématologie -> les recruter en hématologie !

▶ Effet recherché ? pas USI/USI « précoce »/USI autre

▶ EX : bénéfice admission chez CAP



Outcomes of Early, Late, and No Admission to the Intensive Care Unit for Patients Hospitalized with Community-acquired Pneumonia

Bertrand Renaud, MD, PhD, Christian Brun-Buisson, MD, PhD, Aline Santin, MD, MSc, Eva Coma, MD, Cécile Noyez, MD, Michael J. Fine, MD, MSc, Donald M. Yealy, MD, and José Labarère, MD, PhD

(2) Augmenter le niveau de preuve ?

Présomption scientifique

▶ Etudes de cohorte

- ▶ non interventionnelles, dites « d'observation »
- ▶ L'attribution de l'intervention n'est pas aléatoire
- ▶ Alternatives possibles à l'ECR*

* Ravaud Y a-t-il des réponses méthodologiques aux contraintes éthiques.

In : Droit à la connaissance, respect des personnes et recherche clinique. Dreyfuss D, Lemaire F, Outin HD, Rameux S eds *Flammarion/Médecine Sciences*, Paris 2001 ; 31-41



Etudes de cohorte

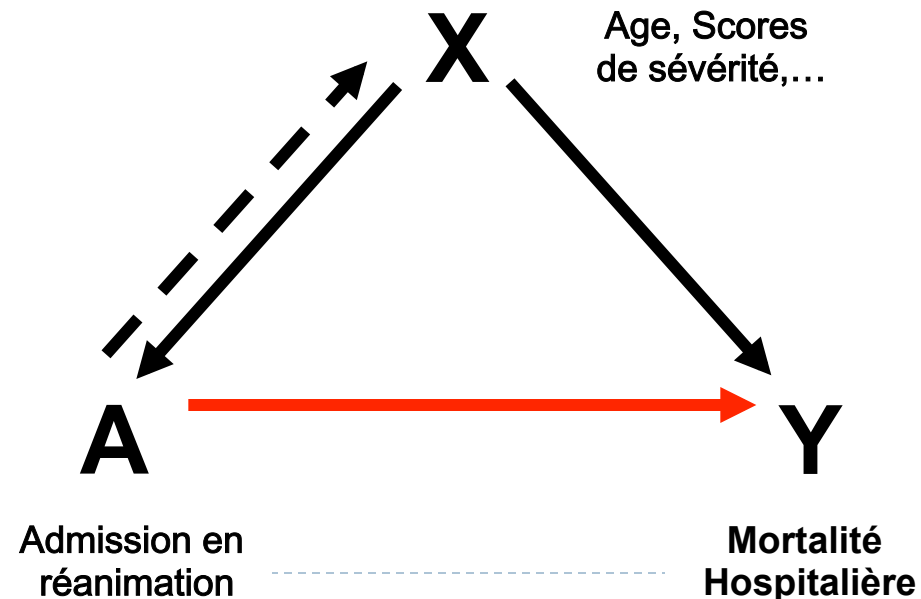
- ▶ Intérêt : Reflet de la « vraie vie »
 - ▶ « *population-based* » ... (validité externe)
- ▶ Limite : Pas de contrôle des biais d'indication/de sélection
 - ▶ une différence observée entre les groupes peut être liée non pas à l'intervention mais aux raisons de ce choix (*biais d'indication*, ou plus largement *biais de causalité*)



Biais de sélection, de confusion et de causalité

- ▶ L'attribution du traitement peut être dépendante des caractéristiques ou de préférences des malades
 - ▶ biais de **causalité** (« counfounding by indication »)
- ▶ Les sujets traités peuvent différer systématiquement des sujets non traités
 - ▶ biais de **sélection**
 - ▶ Tous à l'origine d'un potentiel biais d'estimation de l'effet de l'intervention

- ▶ Les caractéristiques des sujets peuvent être liées au devenir
 - ▶ Biais de **confusion**



Deux approches pour contrôler ces biais

- ▶ Modéliser la relation entre le devenir des patients et les variables pronostiques (**ajustement**)
 - ▶ Modéliser la relation entre les caractéristiques du patient et le groupe d'intervention/exposition (méthodes basées sur le **score de propension**)
 - ▶ En règle pour des interventions en tout ou rien (voire en plusieurs classes)
 - But : indépendance conditionnelle
- L'attribution de l'intervention devient indépendante du devenir connaissant les caractéristiques initiales



Ajustement

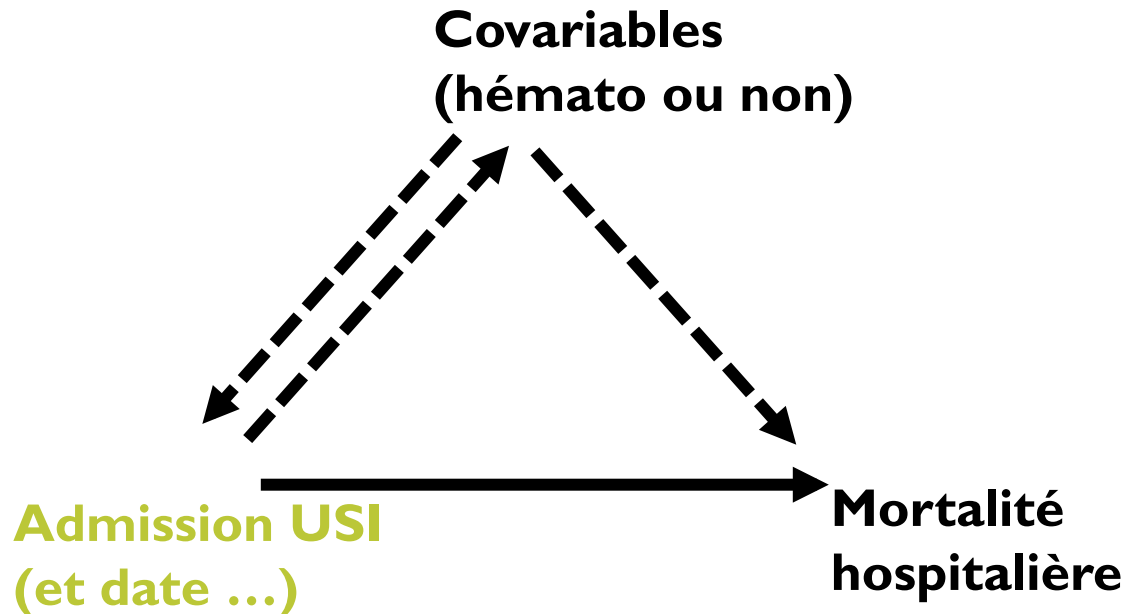
► Ex : Trial-OH

	N=1008	Mortalité hospitalière (39,2%)	P-value
Admission directe	742 266	311 (41,9%) 84 (31,6%)	0,003
Admission dans 24h	549 453	239 (43,5%) 154 (34,0%)	0,002

variable	OR	ICmin	ICmax	pval
Délai_Adm.hospi.inf.24h1	0.9500	0.8900	1.0100	0.0780
age.binMoins de 60 ans	0.9300	0.8700	0.9900	0.0280
RemissionGlobaleNon disponible	1.0200	0.8500	1.2200	0.8600
RemissionGlobaleNon Rémission	0.9900	0.9300	1.0700	0.8800
RemissionGlobaleRémission Partielle/Totale	0.8900	0.8200	0.9700	0.0059
GrefeAllogreffés	1.2600	1.1400	1.3800	0.0000
PS.recod2	1.1900	1.1100	1.2900	0.0000
Charlson	1.0200	1.0100	1.0300	0.0067
Neutropénie.initial1	1.0900	1.0200	1.1600	0.0130
SAM1	1.3400	1.0800	1.6500	0.0079
INFILTRATIF1	1.0700	0.9600	1.1900	0.2100
INFECTIEUX1	0.9900	0.9000	1.0800	0.8100
ASPERGILLUS1	1.1800	1.0500	1.3400	0.0073
ARF.codage1	1.0400	0.9300	1.1500	0.5000
ACR1	1.4400	1.2200	1.7100	0.0000
CATHETER1	0.9200	0.7700	1.0900	0.3400
ATRISK1	0.9600	0.8400	1.0900	0.5000
PNEUMONIE1	1.0500	0.9300	1.1800	0.4400
OAP1	0.8800	0.7500	1.0300	0.1100

TABLE 7: Analyse Multivariée : Facteurs associés à la mortalité hospitalière

-
- ▶ Mais ajustement sur covariables ne prend pas en compte le biais de causalité



Alternative : Méthodes dites d' Inférence Causale

- ▶ Notamment, basées sur le Score de propension (Rosenbaum et Rubin, 1983)
 - ▶ Le score de propension est la probabilité pour un individu de recevoir une intervention connaissant (conditionnellement à) ses caractéristiques, $\Pr(\text{Tr}|X_1, X_2, \dots, X_n)$

- ▶ Suppose l' intervention binaire (ou polytomique)
 - ▶ Dans un ETR à 2 bras équilibrés, le PS est égal à 0.5 pour tous les inclus



2 étapes

1. On modélise la probabilité d'avoir reçu l'intervention (modèle logistique)
2. On estime l'effet de l'intervention sur le critère de jugement en
 - ▶ Ajustant
 - ▶ Stratifiant
 - ▶ Appariantsur le PS



Appariement sur le ps

- Permet de recréer deux groupes « échangeables » (idem randomisation)
 - Avant appariement
- Après

Figure 1. Distribution of propensity score in treated/untreated patients

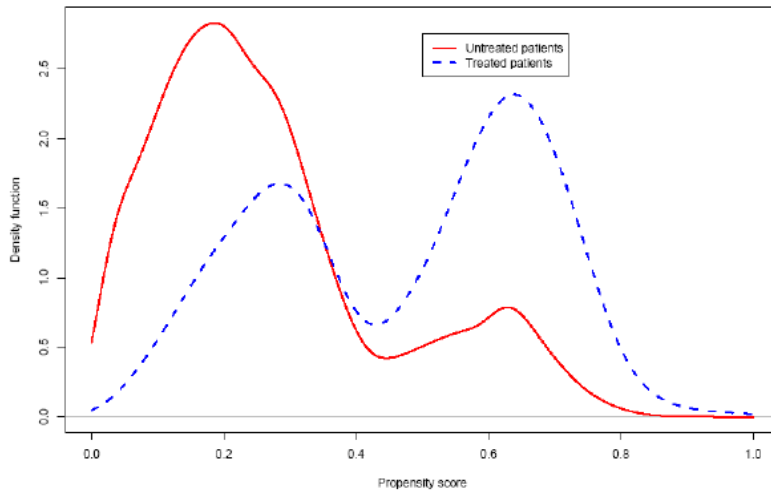
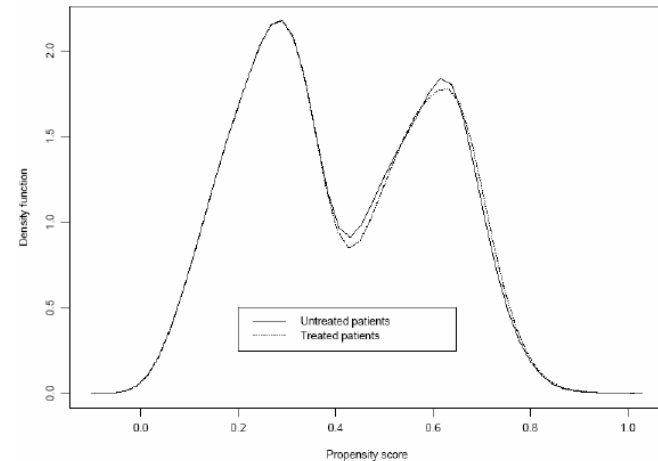


Figure 4. Distribution of propensity score in treated/untreated patients (matched analysis)



ORIGINAL RESEARCH CONTRIBUTION

Outcomes of Early, Late, and No Admission to the Intensive Care Unit for Patients Hospitalized with Community-acquired Pneumonia

Bertrand Renaud, MD, PhD, Christian Brun-Buisson, MD, PhD, Aline Santin, MD, MSc, Eva Coma, MD, Cécile Noyez, MD, Michael J. Fine, MD, MSc, Donald M. Yealy, MD, and José Labarère, MD, PhD

ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE • March 2012, Vol. 19, No. 3 • www.aemj.org

Odds ratio (95% CI) of 28-day mortality

Unadjusted

Early versus no ICU admission: 2.49 (1.59–3.91)

Late versus no ICU admission: 4.00 (2.55–6.28)

Late versus early ICU admission: 1.61 (0.90–2.88)

Propensity score-adjusted

Early versus no ICU admission: 1.29 (0.79–2.09)

Late versus no ICU admission: 3.40 (2.11–5.48)

Late versus early ICU admission: 2.63 (1.42–4.90)

Odds ratio (95% CI) of discharge

Unadjusted

Early versus no ICU admission: 0.43 (0.37–0.51)

Late versus no ICU admission: 0.30 (0.25–0.36)

Late versus early ICU admission: 0.69 (0.55–0.86)

Propensity score-adjusted

Early versus no ICU admission: 0.54 (0.46–0.64)

Late versus no ICU admission: 0.27 (0.22–0.33)

Late versus early ICU admission: 0.50 (0.39–0.63)

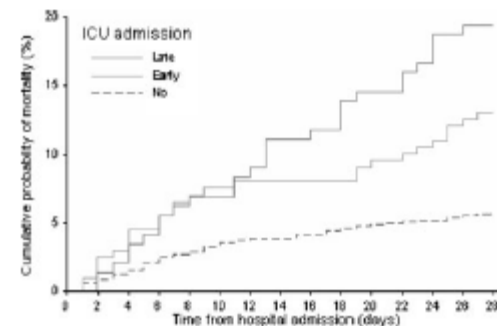
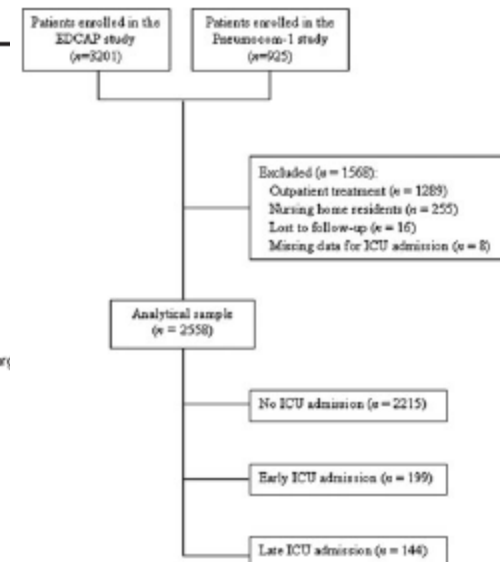
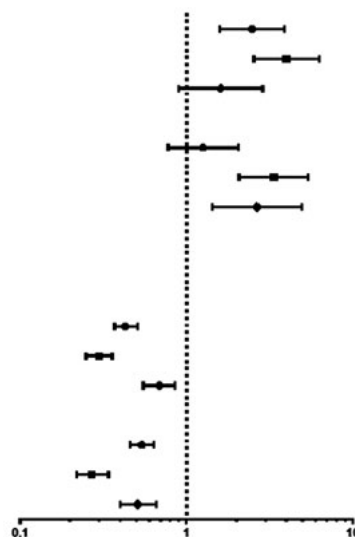


Figure 3. Cumulative probability of mortality by early, late, and no ICU admission. ICU = intensive care unit.

Figure 4. Unadjusted and propensity score-adjusted pairwise comparisons of outcomes. Hospital LOS was censored at the time of death for patients who died in the hospital or by day 28. We used discrete-time logistic regression to examine the association between time to discharge and early and late ICU admission relative to no ICU admission; a lower OR of discharge corresponded to a longer LOS. ICU = intensive care unit; LOS = length of stay.

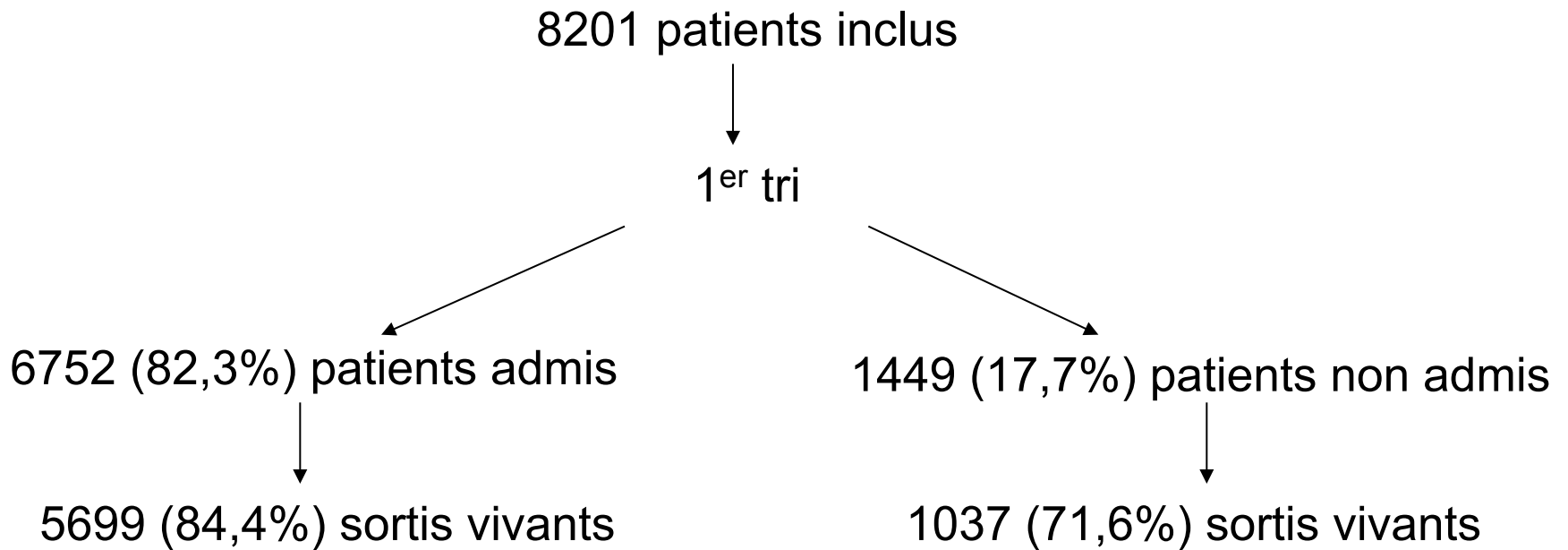
Pro & Cons des méthodes-ps

- ▶ Permet une inférence causale
 - ▶ Sous certaines hypothèses

- ▶ Ce n'est pas « magique »
 - ▶ Suppose prise en compte de tous les facteurs de confusion
- ▶ Nécessite une alternative (avec ou sans intervention)
- ▶ Peut conduire à des résultats différents voire contradictoires selon l'approche utilisée



- EX: Evaluation du bénéfice admission USI selon l'âge (Eldicus)



ICU admission was associated with a statistically significant reduction of both 28-day mortality [odds ratio (OR): 0.73; 95% CI: 0.62-0.87] and 90-day mortality (0.79; 0.66-0.93).

On the overall data set, naive analysis revealed a significant reduction in in-hospital mortality in patients admitted to the ICU at the first triage whatever the measure used (RD = -0.058; 95% CI = -0.083, -0.033; OR = 0.74, 95% CI = 0.65, 0.84).

lapichino G, ... Sprung CL. Reasons for refusal of admission to intensive care and impact on mortality Intensive Care Med. 2010 Oct;36(10):1772-9



Journal of Clinical Epidemiology 64 (2011) 1373-1382

Journal of Clinical Epidemiology

Utility of time-dependent inverse-probability-of-treatment weights to analyze observational cohorts in the intensive care unit Romain Pirracchio^{a,b,*}, Charles L. Sprung^c, Didier Payen^a, Sylvie Chevret^a

Résultats différents selon

Table 2. Weights and estimated causal effects of ICU admission at first triage, according to the probability-of-treatment model

Specification	Estimated weights			In-hospital mortality	
	Sum	Mean (SD)	Minimum/maximum	Estimated RD (95% CI)	Estimated OR (95% CI)
First triage only					
Original data set (<i>n</i> = 8,201)					
Unadjusted estimates	—	—	—	−0.058 (−0.083, −0.033)	0.74 (0.65, 0.84)
PS-matched data set (<i>n</i> = 2,762)					
	—	—	—	0.044 (0.010, 0.078)	1.23 (1.04, 1.45)
PoTM-IPW1 (<i>n</i> = 8,201)					
IPTWs ₁	8283.01	1.010 (0.804)	0.207–34.140	0.002 (−0.047, 0.046)	1.01 (0.79, 1.29)
IPTWs ₂	8209.20	1.001 (0.585)	0.271–17.490	−0.069 (−0.113, −0.026)	0.70 (0.57, 0.86)
All triages					
PoTM-IPW2					
Time-fixed weights (<i>n</i> = 8,201)					
IPTWs ₁	8266.61	1.008 (0.853)	0.0041–34.19	0.009 (−0.051, 0.074)	1.05 (0.80, 1.37)
IPTWs ₂	8242.00	1.005 (0.645)	0.094–19.20	−0.062 (−0.116, 0.035)	0.73 (0.59, 0.90)
Time-dependent weights (<i>n</i> = 8,722)					
IPTWs ₁	8756.89	1.004 (0.798)	0.031–32.10	0.010 (−0.037, 0.052)	1.06 (0.84, 1.33)
IPTWs ₂	8704.56	0.998 (0.585)	0.122–18.10	−0.065 (−0.106, −0.025)	0.72 (0.60, 0.87)

Abbreviations: ICU, intensive care unit; SD, standard deviation; RD, risk difference; 95% CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio; PS, propensity score; PoTM-IPW1, probability-of-treatment model based on inverse-probability-of-treatment time-fixed weights; PoTM-IPW2, probability-of-treatment model based on inverse-probability-of-treatment time-dependent weights; IPTW, inverse-probability-of-treatment weights; PS, propensity score; SOFA, sepsis-related organ failure assessment; SAPS, simplified acute physiology score.

Adjusted estimation in the original data set and the PoTM-IPW1 model included all the 35 covariates of the PS. PoTM-IPW2 models included the 35 covariates of the PS plus the time evolving covariates (SOFA score, SAPS-II, number of organ failures, and characteristics of the physician). In stabilized (IPTWs₁), the numerator was the proportion of patients receiving the treatment, whereas in stabilized (IPTWs₂), the numerator was the probability to receive the treatment, that was actually observed, given the set of baseline covariates.

Résultats différents selon

Table 3. Estimation of ICU benefit on in-hospital mortality and its interaction with age

Age strata	Sample size (% death)	RD (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Original data set					
≤40 y/o	1,401 (9.42)	0.008 (−0.039, 0.054)	Quantitative interaction test: <i>P</i> = 0.14	1.10 (0.61, 1.96)	Quantitative interaction test: <i>P</i> = 0.35
41–60 y/o	2,207 (14.40)	0.007 (−0.036, 0.051)		1.05 (0.77, 1.44)	
61–80 y/o	3,747 (28.37)	−0.037 (−0.075, 0.001)	Qualitative: NS	0.84 (0.70, 1.00)	Qualitative: NS
>80 y/o	846 (42.79)	−0.071 (−0.143, 0.002)		0.75 (0.56, 1.01)	
Without replacement propensity-score matched data set					
≤40 y/o	338 (10.95)	0.042 (−0.024, 0.108)	Quantitative interaction test: <i>P</i> = 0.90	1.55 (0.77, 3.12)	Quantitative interaction test: <i>P</i> = 0.77
41–60 y/o	622 (18.81)	0.042 (−0.020, 0.103)		1.31 (0.88 – 1.96)	
61–80 y/o	1,396 (33.81)	0.057 (0.007, 0.106)	Qualitative: NS	1.29 (1.03 – 1.61)	Qualitative: NS
>80 y/o	406 (46.06)	0.015 (−0.082, 0.113)		1.06 (0.71 – 1.58)	
Weighted data set					
POTM-IPW1^a					
≤40 y/o	1401 (9.42)	0.017 (−0.048, 0.055)	Quantitative interaction test: <i>P</i> = 0.76	1.24 (0.56, 2.72)	Quantitative interaction test: <i>P</i> = 0.74
41–60 y/o	2207 (14.40)	0.007 (−0.101, 0.077)		1.05 (0.58, 1.89)	
61–80 y/o	3747 (28.37)	−0.036 (−0.142, 0.012)	Qualitative: NS	0.85 (0.60, 1.19)	Qualitative: NS
>80 y/o	846 (42.79)	0.015 (−0.009, 0.239)		1.06 (0.72, 1.56)	
POTM-IPW2^a					
≤40 y/o	1401 (9.42)	0.014 (−0.054, 0.066)	Quantitative interaction test: <i>P</i> = 0.77	1.19 (0.58, 2.46)	Quantitative interaction test: <i>P</i> = 0.69
41–60 y/o	2207 (14.40)	0.030 (−0.043, 0.090)		1.28 (0.78, 2.09)	
61–80 y/o	3747 (28.37)	−0.025 (−0.0108, 0.051)	Qualitative: NS	0.86 (0.61, 1.21)	Qualitative: NS
>80 y/o	846 (42.79)	0.010 (−0.075, 0.098)		1.01 (0.71, 1.44)	

Abbreviations: ICU, intensive care unit; SD, standard deviation; RD, risk difference; 95% CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio; PS, propensity score; NS, non significant; PoTM-IPW1, probability-of-treatment model based on inverse-probability-of-treatment time-fixed weights; PoTM-IPW2, probability-of-treatment model based on inverse-probability-of-treatment time-dependent weights; IPTW, inverse-probability-of-treatment weights; PS, propensity score; SOFA, sepsis-related organ failure assessment; SAPS, simplified acute physiology score; NS, non.

PoTM-IPW1 model included all the 35 covariates of the PS.

^a PoTM-IPW2 models included the 35 covariates of the PS plus the time evolving covariates (SOFA score, SAPS-II, number of organ failures, and characteristics of the physician).

Conclusions

- ▶ « Prouver » ?
 - ▶ Association ou causalité ?
 - ▶ Preuve expérimentale ?
 - ▶ Autres critères de « causalité » (force, consistance, spécificité, temporalité, plausibilité, cohérence)

- ▶ Admission « précoce »?
 - ▶ Suggère délai court entre (flou)? et USI
 - ▶ Décision médicale

- ▶ Bénéfice pour qui ?
 - ▶ Remonter la question aux malades intéressés par la réponse !
 - ▶ Malades d' hématologie candidats à USI ?

