



Analyses statistiques avancées pour répondre à une question clinique. Application aux traitements antifongiques en réanimation

Dr BAILLY- Dr TRUCHE

07/02/2019

# Plan

- Bref aperçu des infections fongiques invasives (IFI) en réanimation
- Analyses statistiques avancées appliquées aux IFI

# De quoi parle t-on ?

Analysis and specimen	Yeasts <sup>a</sup>
Microscopic analysis: sterile material	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination <sup>b</sup> of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy from a normally sterile site (other than mucous membranes) showing yeast cells—for example, <i>Cryptococcus</i> species indicated by encapsulated budding yeasts or <i>Candida</i> species showing pseudohyphae or true hyphae <sup>c</sup>
Culture Sterile material	Recovery of a yeast by culture of a sample obtained by a sterile procedure (including a freshly placed [ $<24$ h ago] drain) from a normally sterile site showing a clinical or radiological abnormality consistent with an infectious disease process
Blood	Blood culture that yields yeast (e.g., <i>Cryptococcus</i> or <i>Candida</i> species) or yeast-like fungi (e.g., <i>Trichosporon</i> species)

# De quoi parle t-on ?

- **Candida**
  - Albicans
  - Glabrata
  - Tropicalis
  - Krusei
  - Parapsilosis
  - ...
- **Aspergillus**
- Pneumocystose
- Cryptococcose
- Zygomycose

# De quoi parle t-on ?

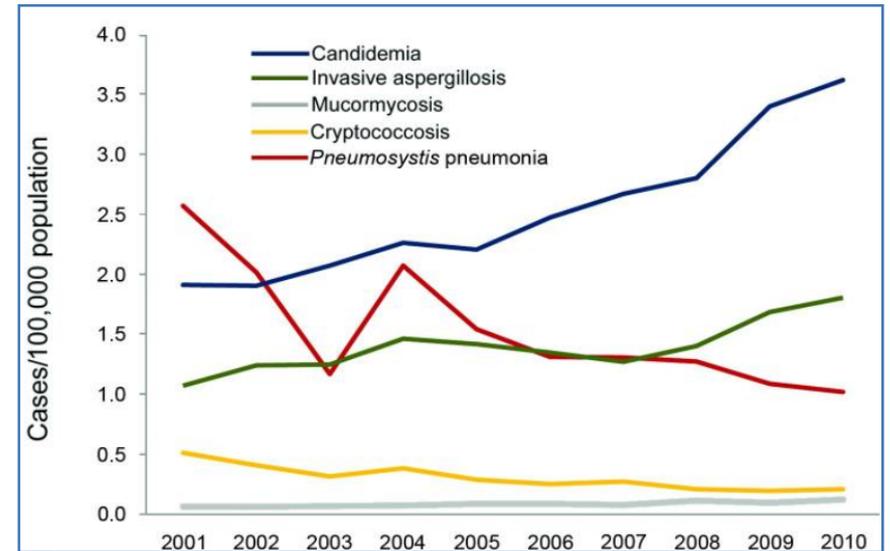
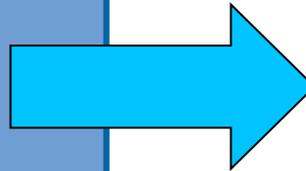
- **Candida**

- Albicans
- Glabrata
- Tropicalis
- Krusei
- Parapsilosis

...

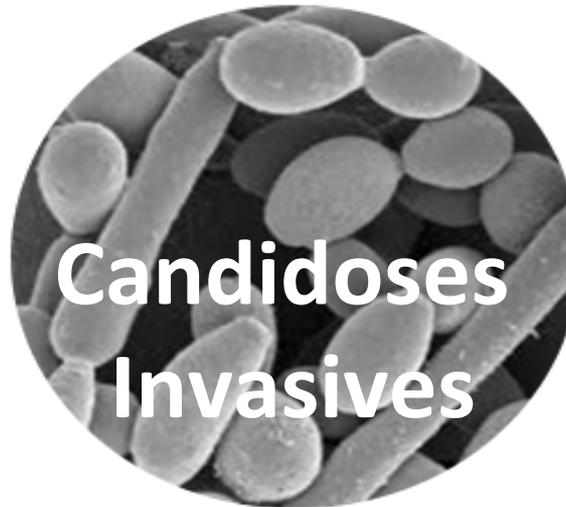
- **Aspergillus**

- Pneumocystose
- Cryptococcose
- Zygomycose

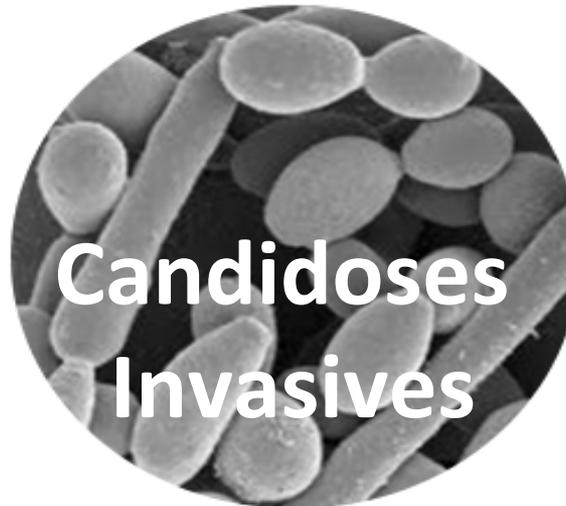


*Bitar et al., Emerg Infect Dis, 2014*

- **Candidémie :**  
30% absence de porte d'entrée retrouvée  
20% liées au cathéter
- **Candidose intra-abdominale**  
70% de péritonite secondaire ou abcès
- **Foyers profonds**



- **Candidémie :**  
30% absence de porte d'entrée retrouvée  
20% liées au cathéter
- **Candidose intra-abdominale**  
70% de péritonite secondaire ou abcès
- **Foyers profonds**



- **Risque accru chez les patients de réanimation**  
30-40% des IFI surviennent en réanimation
- **Fréquence non négligeable**  
Candida au 3ème rang des infections documentées en réanimation  
8.3 % des septicémies

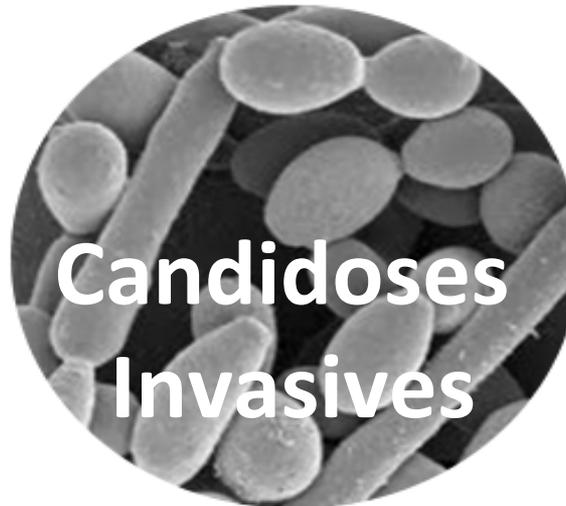
- **Candidémie :**  
30% absence de porte d'entrée retrouvée  
20% liées au cathéter
- **Candidose intra-abdominale**  
70% de péritonite secondaire ou abcès
- **Foyers profonds**



- **Risque accru chez les patients de réanimation**  
30-40% des IFI surviennent en réanimation
- **Fréquence non négligeable**  
Candida au 3ème rang des infections documentées en réanimation  
8.3 % des septicémies

**Retardées**  
7-10 jours / facteur de risque

- **Candidémie :**  
30% absence de porte d'entrée retrouvée  
20% liées au cathéter
- **Candidose intra-abdominale**  
70% de péritonite secondaire ou abcès
- **Foyers profonds**



- **Risque accru chez les patients de réanimation**  
30-40% des IFI surviennent en réanimation
- **Fréquence non négligeable**  
Candida au 3ème rang des infections documentées en réanimation  
8.3 % des septicémies

**Retardées**  
7-10 jours / facteur de risque

**Sévères**  
50 % choc septique au diagnostic  
Mortalité élevée de 40.6 %

# Des patients à risque

Score APACHE II élevé

Diabète

Insuffisance rénale chronique et hémodialyse

Chirurgie abdominale avec fuites d'anastomoses /reprises répétées

Pancréatite nécrotique aiguë compliquée

Antibiotiques à large spectre

Ventilation mécanique

Présence d'un cathéter veineux central

Nutrition parentérale

Immunosuppression (transplantation, hémopathies, chimiothérapies...)

Séjour prolongé en réanimation > 7 jours

# Des patients à risque

Score APACHE II élevé
Diabète
Insuffisance rénale chronique et hémodialyse
Chirurgie abdominale avec fuites d'anastomoses /reprises répétées
Pancréatite nécrotique aiguë compliquée
Antibiotiques à large spectre
Ventilation mécanique
Présence d'un cathéter veineux central
Nutrition parentérale
Immunosuppression (transplantation, hémopathies, chimiothérapies...)
Séjour prolongé en réanimation > 7 jours

Calandra, C Care, 2016

Index	Definition
Colonization index (CI)	Ratio of the number of distinct non-blood body sites colonized by <i>Candida</i> spp. to the total number of body sites cultured. With the exception of blood cultures, samples collected from body sites other than those routinely screened are also considered. Only strains of <i>Candida</i> spp. with identical electrophoretic karyotypes are considered when calculating the CI
<b>&gt; 0.5</b>	
Corrected colonization index (CCI)	Product of the CI and the ratio of the number of distinct body sites showing heavy growth (+++ from semi-quantitative culture or $\leq 10^5$ in urine or gastric juice) to the total number of body sites with <i>Candida</i> spp. heavy growth
<b>&gt; 0.4</b>	
Use of the CI <sup>a</sup>	In patients perceived to be at risk of developing an invasive candidiasis: twice weekly surveillance culture of the following sites <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"><li>- Oropharynx swab or tracheal secretions</li><li>- Gastric fluid</li><li>- Perinea swab or stool sample</li><li>- Urine sample</li><li>- Surgical wound swab or drained abdominal fluids</li><li>- Catheter insertion sites</li></ul>

Eggimann, ICM, 2014

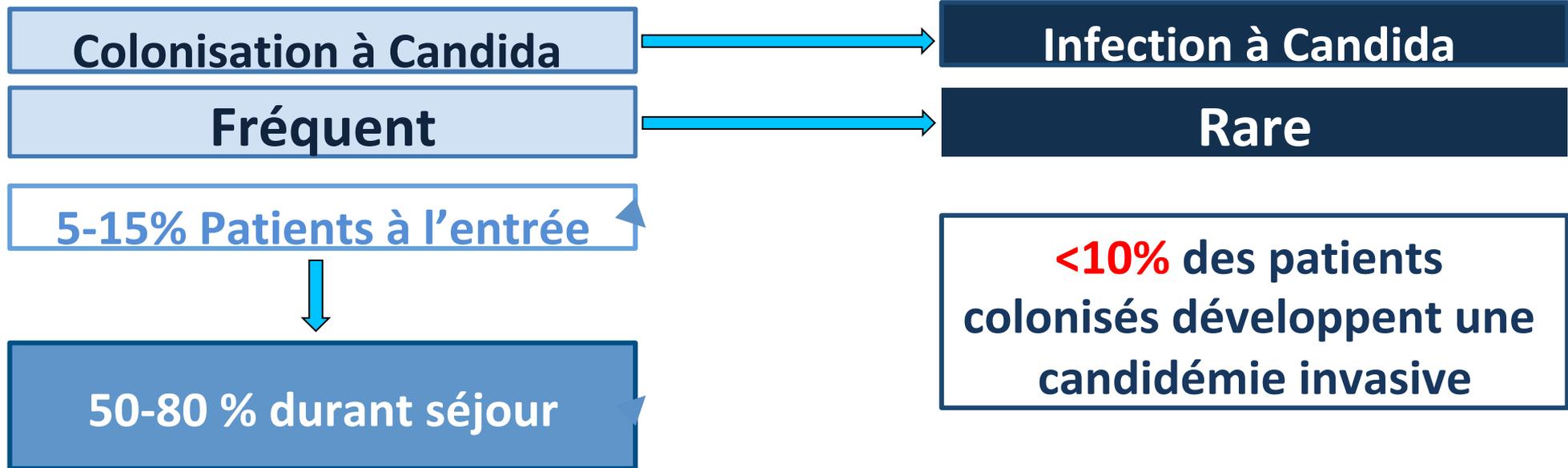
**Colonisation à Candida**

**Fréquent**

**5-15% Patients à l'entrée**



**50-80 % durant séjour**



# Des scores utiles ... pour leur VPN

## Candida score

Colonisation d'au moins 2 sites distincts  
par Candida (1 point)

Chirurgie (1 point)

Nutrition parentérale (1 point)

Sepsis sévère (2 points)

Risque élevé  $\geq 3$

*Leon, Crit Care Med 2006*

## Peritonitis score

État de choc à l'admission (1 point)

Perforation sus mésentérique (1 point)

Sexe féminin (1 point)

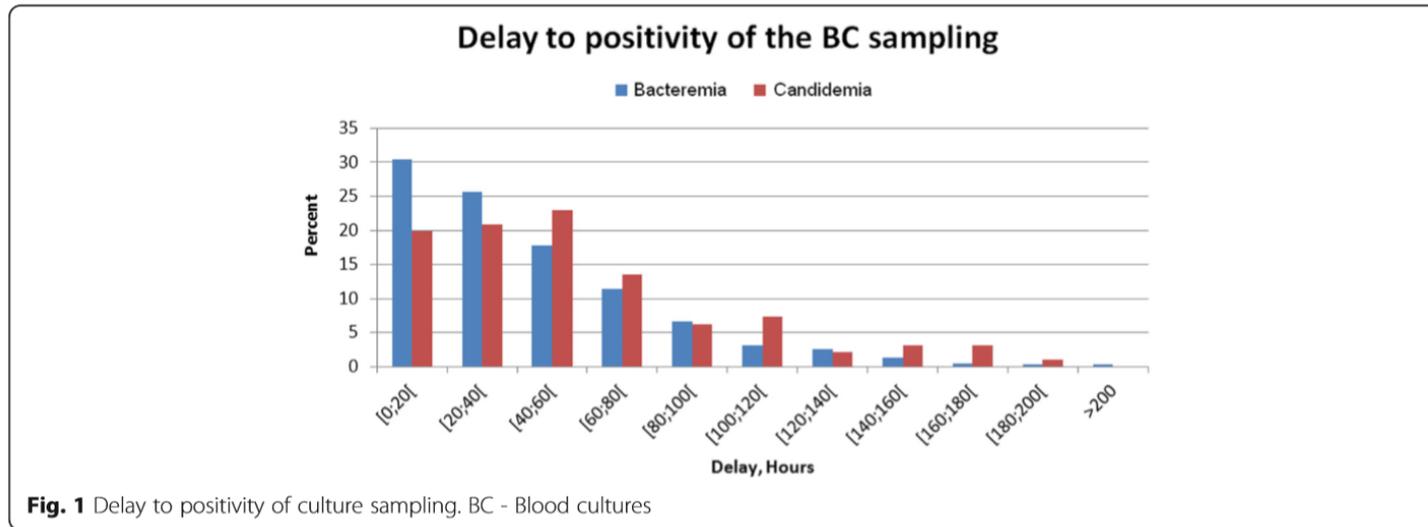
Antibiothérapie  $\geq 48$  heures (1 point)

Risque élevé  $\geq 3$

*Dupont, Crit Care Med 2003*

# Un diagnostic difficile

- Candidémie : Indication **formelle** à un traitement antifongique mais
  - Peu sensible : 50-70 % d'hémoculture positive en cas de candidémie
  - Retardée



# Un diagnostic difficile

- Candidémie : Indication **formelle** à un traitement antifongique mais
  - Peu sensible : 50-70 % d'hémoculture positive en cas de candidémie
  - Retardée
- Péritonite à Candida :
  - Documentation invasive pour les sites profonds : histologie, prélèvements per opératoires ou drainage per-cutané
  - Valeur des drains que dans les premières 24 heures
- Absence de valeur pathologique à un Candida sur prélèvements respiratoires

# Des nouveaux outils

- Antigène mannane et anticorps anti-mannane :

Sensibilité faible (60%), spécificité élevée (90–95%)

*Mikulska M et al., C Care, 2012*

- 1,3  $\beta$ -D glucane :

Sensibilité de 73–75%, spécificité de 97 % à un seuil de 80 pg/ml

*Lamoth et al., CID, 2012*

Pourrait guider l'arrêt d'un traitement antifongique empirique

*Posteraro B et al., Journal of antimicrobial therapy, 2016*

Faux positifs : colonisation, bactériémie à gram positifs, hémodialyse, traitement par albumine, immunoglobulines, transfusions, Pipéracilline/Tazobactam, pneumocystose...

Faux négatifs : traitement antifongique, sites peu vascularisés, C. Parapsilosis

# Traitement : les définitions

- **Traitement définitif** : infection fongique invasive confirmée
- **Traitement prophylactique** : patients à haut risque
- **Traitement préemptif** : présence de données microbiologiques ou de biomarqueurs sans argument pour une IFI
- **Traitement empirique** : Sepsis non résolu sans documentation avec facteurs de risque de candidose

# Traitement : les définitions

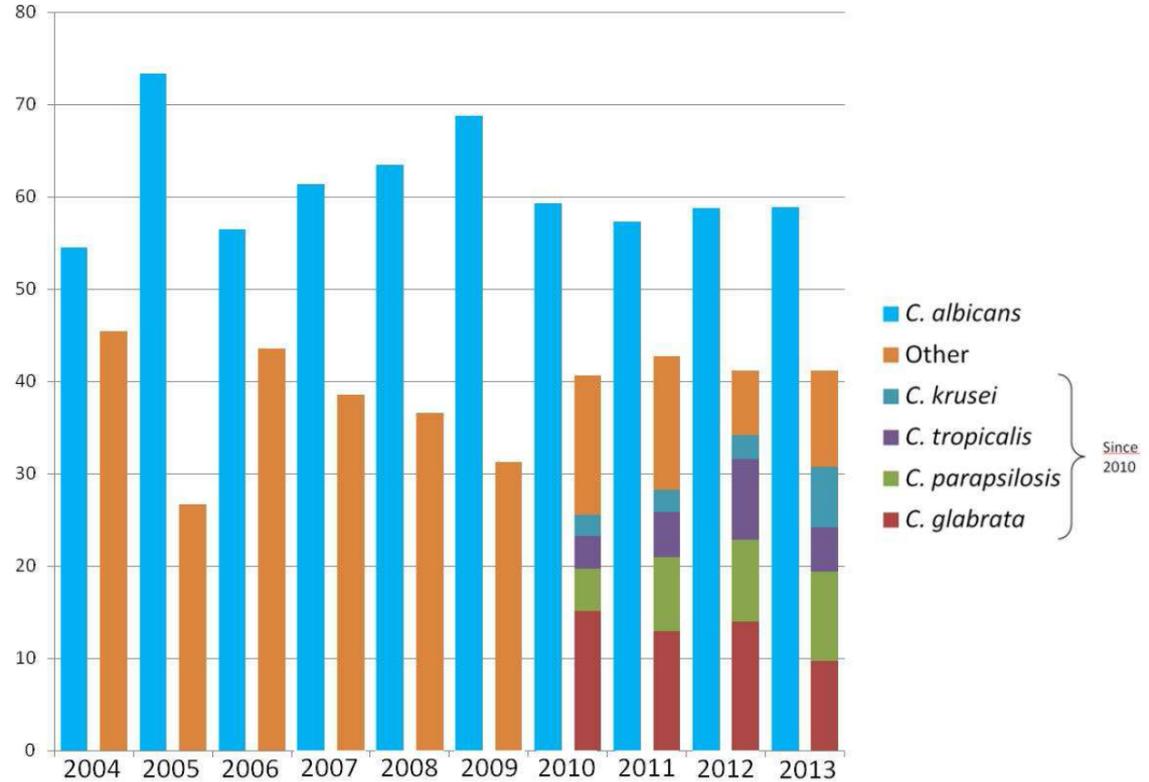
- **Traitement définitif** : infection fongique invasive confirmée
  - **Contrôle précoce de la source**
  - Débuter précocement le traitement antifongique
  - Candidémie :
    - Retirer les cathéters intravasculaires
    - Fond d'œil, échographie cardiaque
    - Contrôle quotidien des hémocultures

*Garey, CID, 2006*

# Une histoire de sensibilité

	Ampho B	Fluconazole	Candine	Voriconazole
<b>C.Albicans</b>	S	S	S	S
<b>C.Tropicalis</b>	S	S/SDD	S	S
<b>C. Parapsilosis</b>	S	S	S/?	S
<b>C. Krusei</b>	S/I	R	S	S
<b>C.Glabrata</b>	S/I	SDD/R	S	S/?

# Une histoire de sensibilité



# Une histoire de sensibilité

## I. What Is the Treatment for Candidemia in Nonneutropenic Patients?

### Recommendations

An **echinocandin** (caspofungin: loading dose 70 mg, then 50 mg daily; micafungin: 100 mg daily; anidulafungin: loading dose 200 mg, then 100 mg daily) is recommended as initial therapy (*strong recommendation; high-quality evidence*).

*Pappas, CID, 2016*

Recommendations. Targeted treatment of candidaemia with **echinocandins** is strongly recommended. The recommendation for liposomal amphotericin B or voriconazole is less stringent, and fluconazole is recommended with marginal strength only, except for *C. parapsilosis*

*Cornely et al, Clin Microb Infect, 2012*



# Traitement : les définitions

- **Traitement définitif** : Quand desescalader ?

« 4. Transition from an echinocandin to fluconazole (usually within 5–7 days) is recommended for patients who are clinically stable, have isolates that are susceptible to fluconazole (eg, *C. albicans*), and have negative repeat blood cultures following initiation of antifungal therapy (strong recommendation; moderate-quality evidence) ».

*Pappas, CID, 2016*

« Treatment can probably be simplified by stepping down to oral fluconazole after 10 days of intravenous treatment, if the patient is stable, tolerates the oral route and if the species is susceptible »

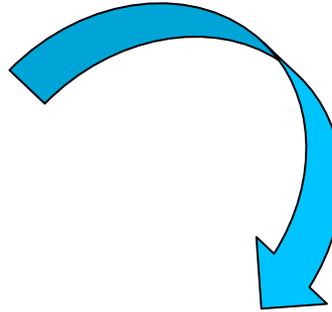
*Cornely et al, Clin Microb Infect, 2012*

# Traitement : une histoire de définitions

- **Traitement prophylactique : patients à haut risque**

**222 patients :**

- $\geq 3$  jours en réanimation
- ventilation mécanique
- antibiothérapie
- cathéter veineux central
- un facteur de risque supplémentaire (parentérale, dialyse, chirurgie, pancréatite, corticoïdes ou autres immunosuppresseurs)



**Caspofongine vs.  
placébo**

Variable	Prophylaxis/MITT Population		P Value
	Caspofungin (n = 102)	Placebo (n = 84)	
Incidence of proven or probable IC by DRC, %	9.8	16.7	.14
Incidence of proven IC by DRC, %	1.0	4.8	.11
Use of antifungals within 7 d EOT, %	13.7	17.9	.35
All-cause mortality within 7 d EOT, %	16.7	14.3	.78

# Traitement : une histoire de définitions

- **Traitement prophylactique** : chez des patients à haut risque

Recommandé dans certains groupes de patients

« Fluconazole prophylaxis against invasive candidiasis is recommended in patients who recently underwent abdominal surgery and had recurrent gastrointestinal perforations or anastomotic leakages ».

*Cornely et al, Clin Microb Infect, 2012*

**Outils diagnostics peu  
performants**

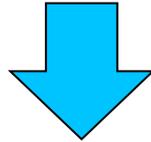
**Amélioration du  
pronostic par traitement  
précoce**

**Outils diagnostics peu performants**

**Amélioration du pronostic par traitement précoce**

**Recommandation d'initier un traitement anti fongique empirique**

## Mise en place de traitements antifongiques empiriques



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

*Azoulay E et al Crit. Care Med 2012*

**Outils diagnostics peu performants**

**Amélioration du pronostic par traitement précoce**

**Recommandation d'initier un traitement anti fongique empirique**

**Augmentation des couts**

**Sélection de souches résistantes**

# Des questions en suspens

- **L'administration d'un traitement anti fongique empirique chez des patients de réanimation améliore t-elle leur pronostic ?**
- La desescalade à 5 jours de l'initiation d'un antifongique pour une candidose prouvée ou suspectée a-t-elle un impact sur le pronostic des malades de réanimation?
- Quel est l'impact de la prescription des antifongiques sur la distribution et la susceptibilité des *Candida* Spp.?



Sébastien Bailly – CR INSERM – HP2  
sbailly@chu-grenoble.fr

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

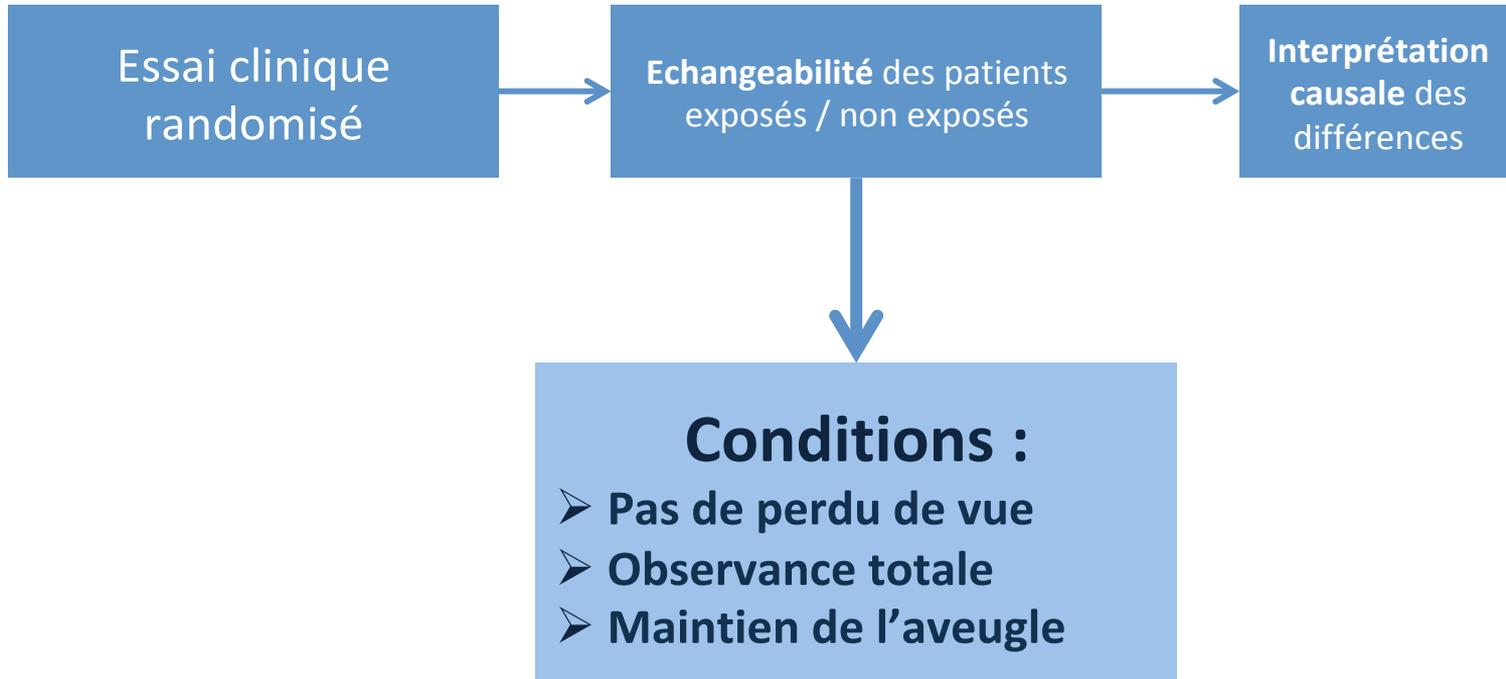
L'administration d'un traitement antifongique,  
toutes choses égales par ailleurs,  
**a un effet protecteur**  
pour les patients sévères en réanimation  
n'ayant pas d'infection invasive à *Candida* prouvée

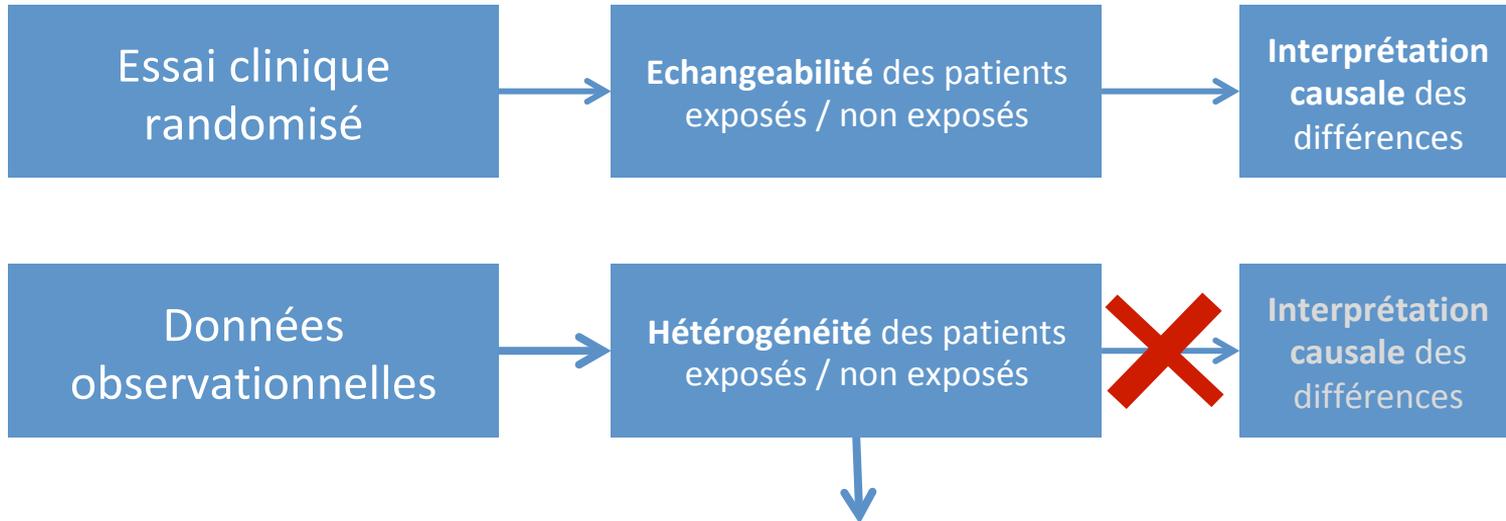
Causalité

ET

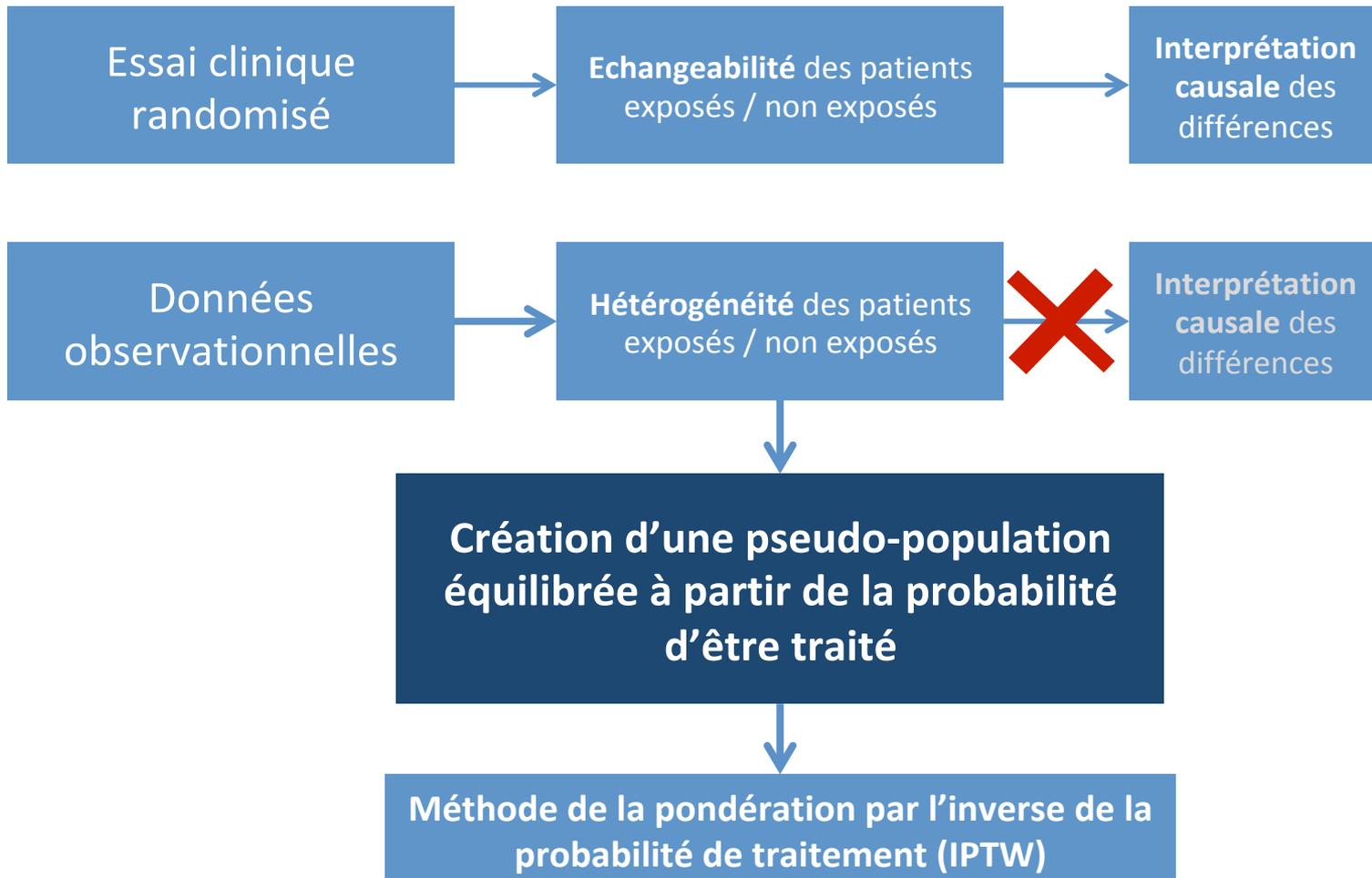
Données observationnelles



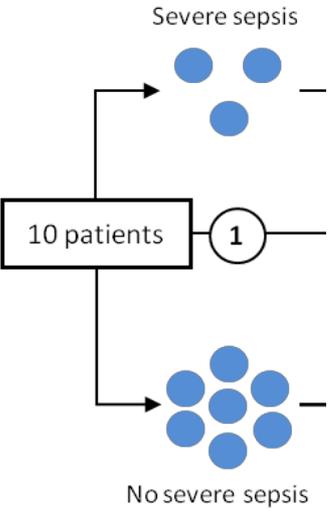




La probabilité de recevoir le traitement n'est pas déterminée par l'investigateur mais calculée à partir des données.  
Hypothèse d'échangeabilité non garantie et **non vérifiable**

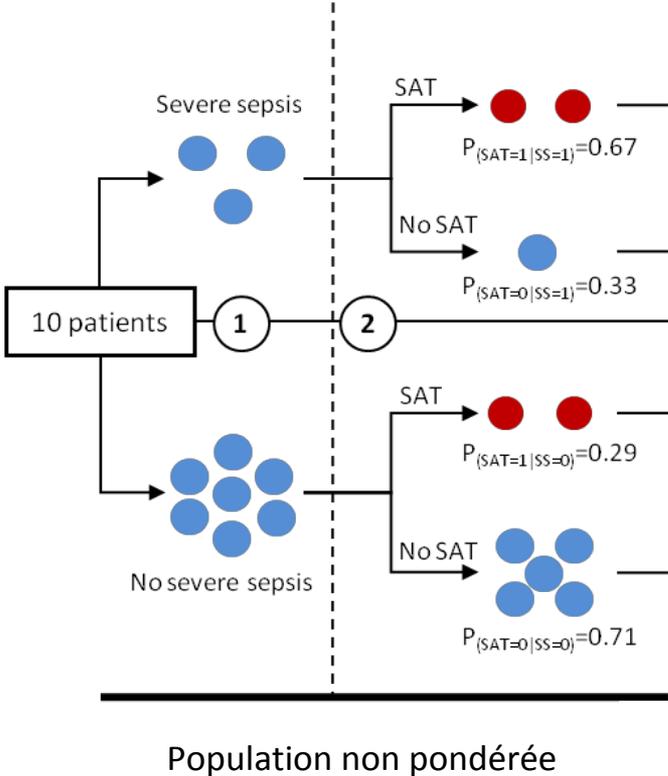


# Méthode de calcul des poids pour la construction d'une pseudo-populations équilibrée

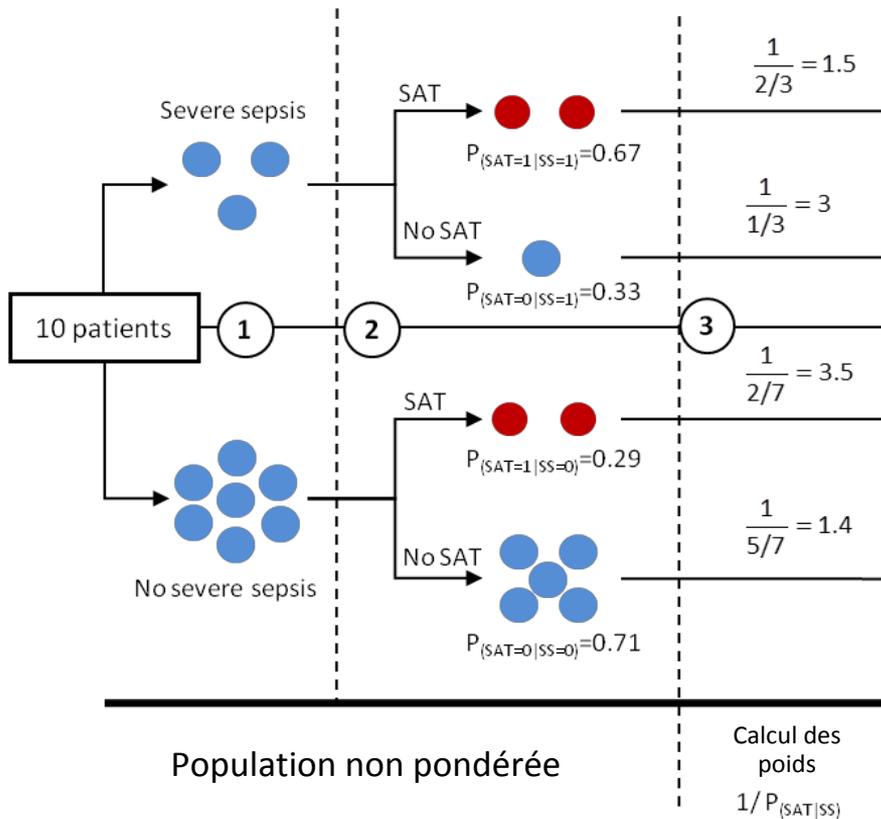


Population non pondérée

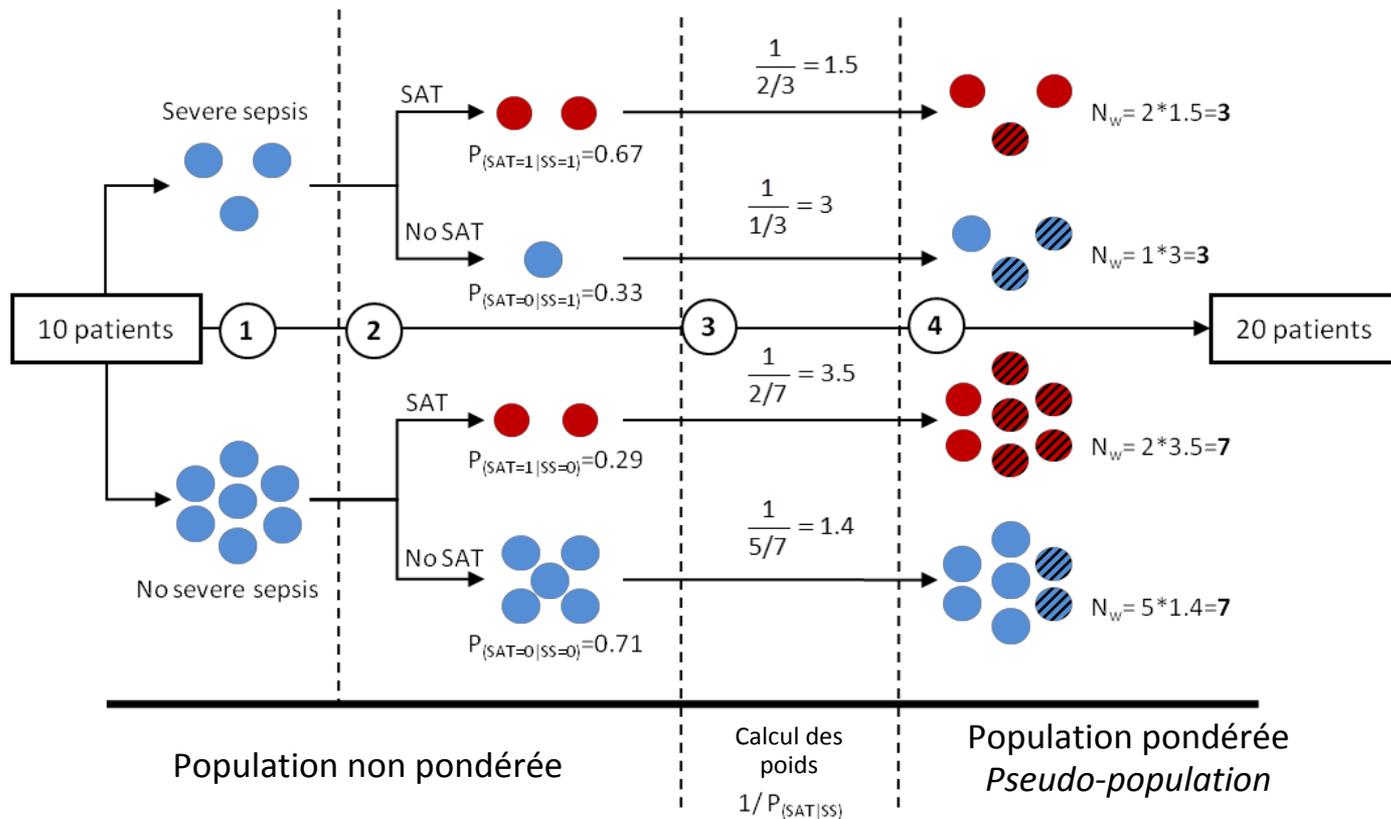
# Méthode de calcul des poids pour la construction d'une pseudo-populations équilibrée



## Méthode de calcul des poids pour la construction d'une pseudo-populations équilibrée



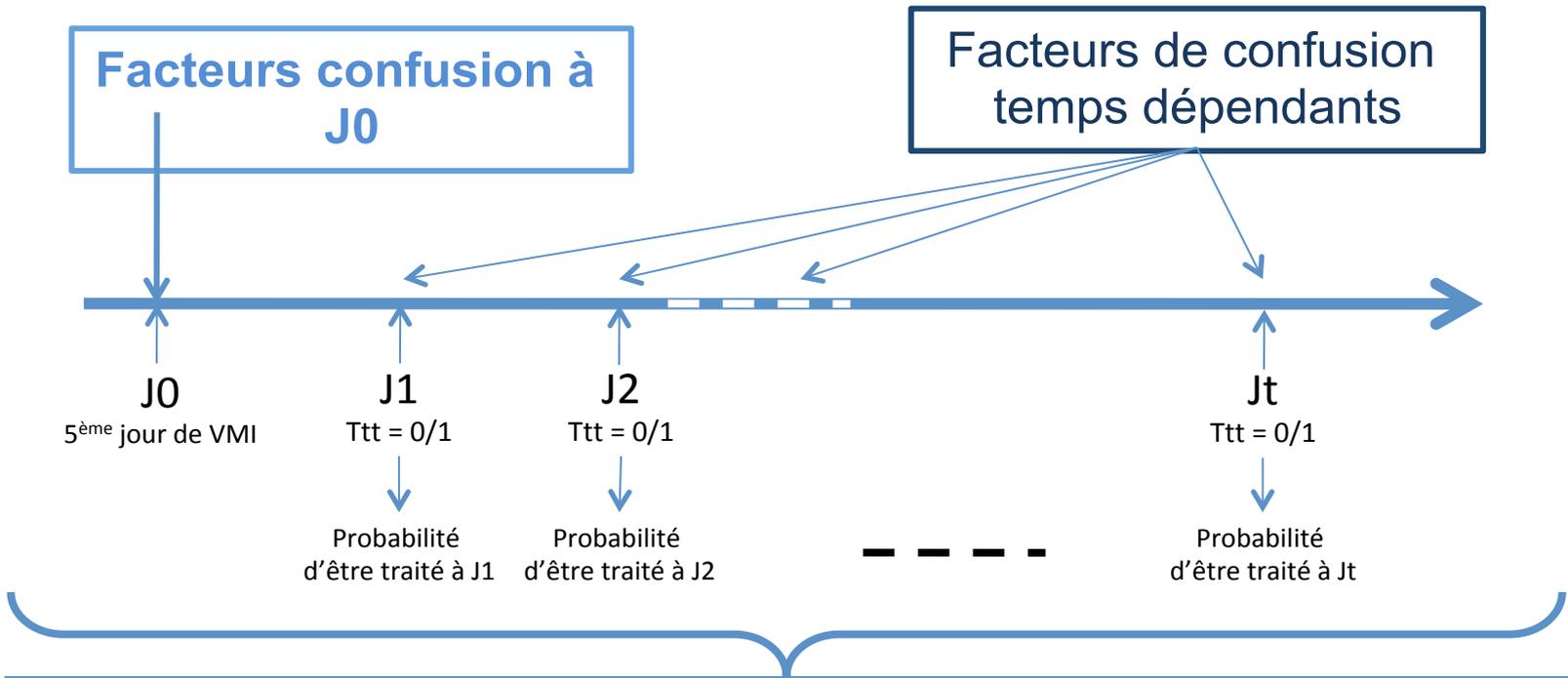
## Méthode de calcul des poids pour la construction d'une pseudo-populations équilibrée





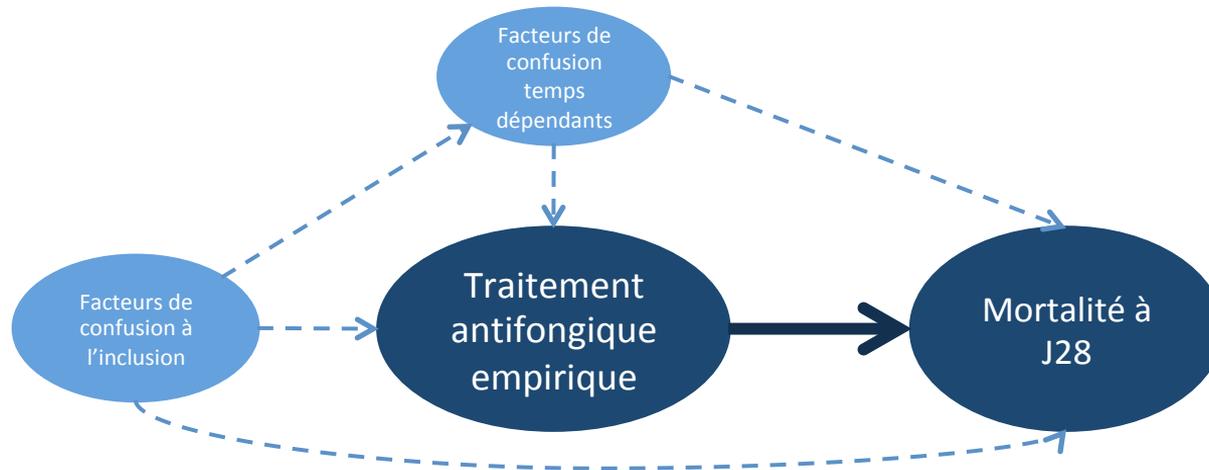
S. Bailly  
R. Pirracchio  
J. F. Timsit

**What's new in the quantification of causal effects from longitudinal cohort studies: a brief introduction to marginal structural models for intensivists**



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

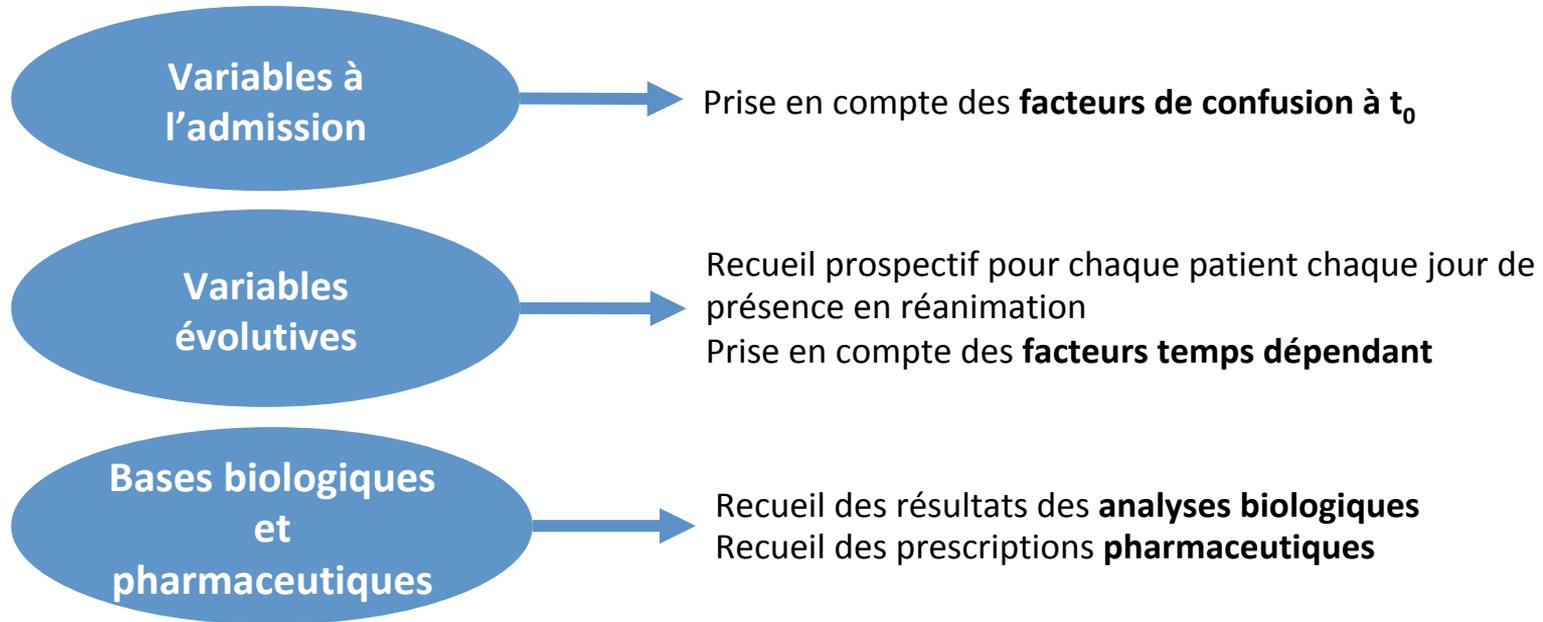
# Modèle structurel marginal de Cox



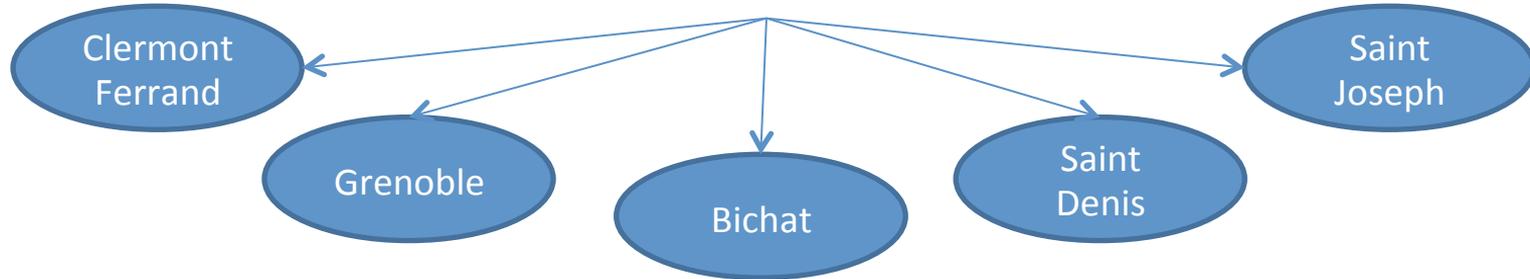
Estimation de **l'effet causal moyen** du traitement sur la mortalité à 30 jours dans la pseudo-population

# OUTCOMEREA

## BASE DE DONNEES MULTICENTRIQUE DE HAUTE QUALITE SUIVI PROSPECTIF LONGITUDINAL

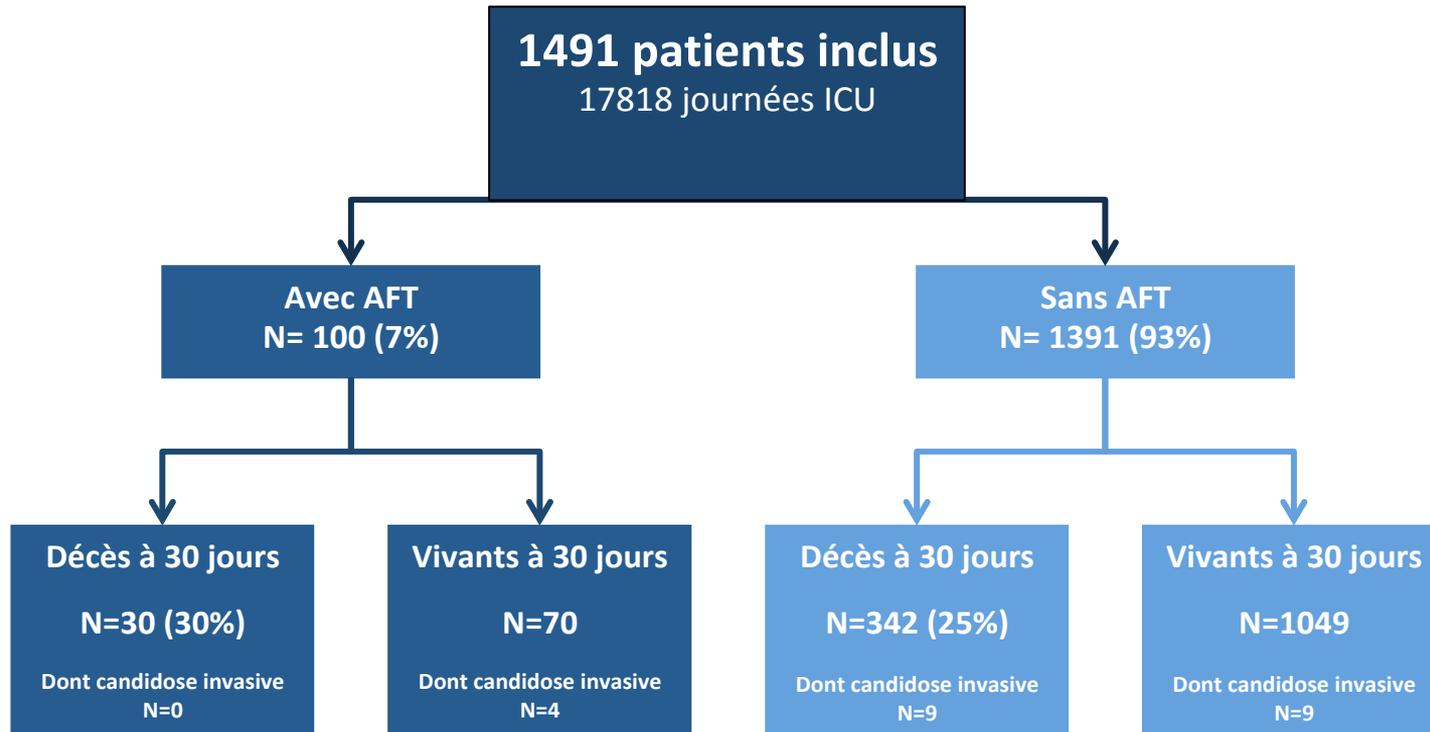


# OUTCOMEREA



## 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



	Total	SAT	Death	IC	SAT effect	
					HR [95% CI]	P value
<b>All patients</b>	1491	100	363	22	<b>1.05 [0.56 ; 1.96]</b>	<b>0.87</b>

1<sup>ère</sup> étude multicentrique basée sur des données observationnelles longitudinales avec un échantillon important (N=1491)

**Pas de mise en évidence** d'un effet du traitement antifongique empirique sur le pronostic à trente jours des patients sévères non-neutropéniques en réanimation

## **ORIGINAL ARTICLE**

### **Failure of Empirical Systemic Antifungal Therapy in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients**

Sébastien Bailly<sup>1,2</sup>, Lila Bouadma<sup>3</sup>, Elie Azoulay<sup>4</sup>, Maité Garrouste Orgeas<sup>5</sup>, Christophe Adrie<sup>6,7</sup>, Bertrand Souweine<sup>8</sup>, Carole Schwebel<sup>9</sup>, Danièle Maubon<sup>10,11</sup>, Rebecca Hamidfar-Roy<sup>9</sup>, Michael Darmon<sup>12</sup>, Michel Wolff<sup>3</sup>, Muriel Cornet<sup>10,11</sup>, and Jean-François Timsit<sup>2,3</sup>

# Effect of Empirical Treatment With Micafungin on Survival Without Invasive Fungal Infection Among Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization at Multiple Sites, and Multiple Organ Failure

## The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial

Jean-Francois Timsit, MD, PhD; Elie Azoulay, MD, PhD; Carole Schwebel, MD, PhD; Pierre Emmanuel Charles, MD, PhD; Muriel Cornet, PharmD; Bertrand Souweine, MD, PhD; Kada Klouche, MD, PhD; Samir Jaber, MD, PhD; Jean-Louis Trouillet, MD, PhD; Fabrice Bruneel, MD; Laurent Argaud, MD, PhD; Joel Cousson, MD; Ferhat Meziani, MD, PhD; Didier Gruson, MD, PhD; Adeline Paris, PharmD; Michael Darmon, MD, PhD; Maité Garrouste-Orgeas, MD, PhD; Jean-Christophe Navellou, MD; Arnaud Foucrier, MD; Bernard Allaouchiche, MD, PhD; Vincent Das, MD; Jean-Pierre Gangneux, PharmD, PhD; Stéphane Ruckly, MSc; Daniele Maubon, MD, PhD; Vincent Jullien, PharmD; Michel Wolff, MD, PhD; On behalf of the EMPIRICUS Trial Group

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among nonneutropenic critically ill patients with ICU-acquired sepsis, *Candida* species colonization at multiple sites, and multiple organ failure, empirical treatment with micafungin, compared with placebo, did not increase fungal infection-free survival at day 28.

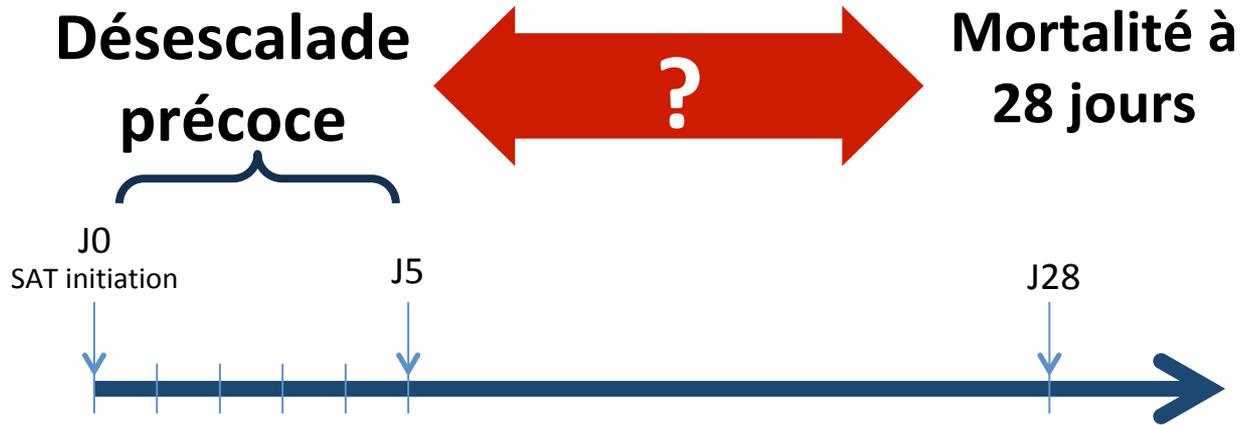
260 patients

# Des questions en suspens

- L'administration d'un traitement anti fongique empirique chez des patients de réanimation améliore t-elle leur pronostic ?
- **La desescalade à 5 jours de l'initiation d'un antifongique pour une candidose prouvée ou suspectée a-t-elle un impact sur le pronostic des malades de réanimation?**
- Quel est l'impact de la prescription des antifongiques sur la distribution et la susceptibilité des *Candida* Spp.?

**Pas de consensus dans les  
recommandations de désescalade**

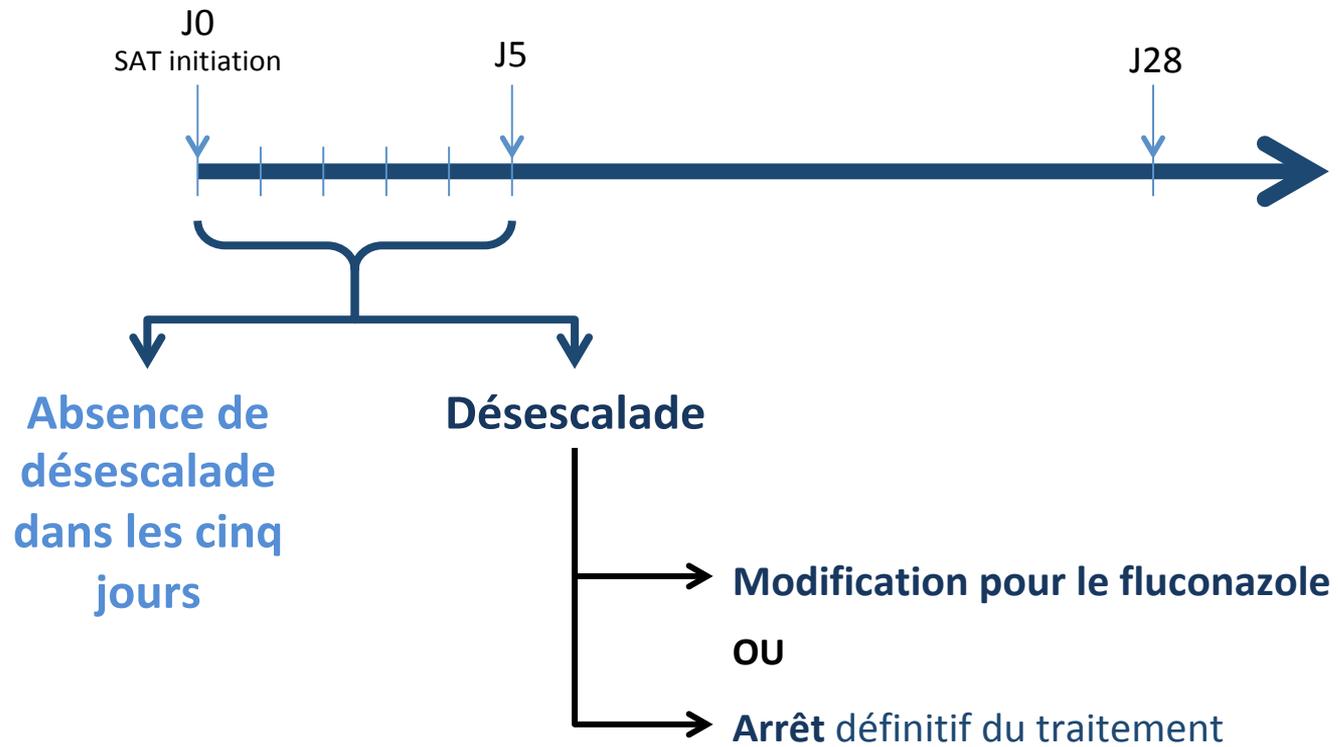
**Pas de données sur l'arrêt du traitement  
en absence de preuve de l'infection**

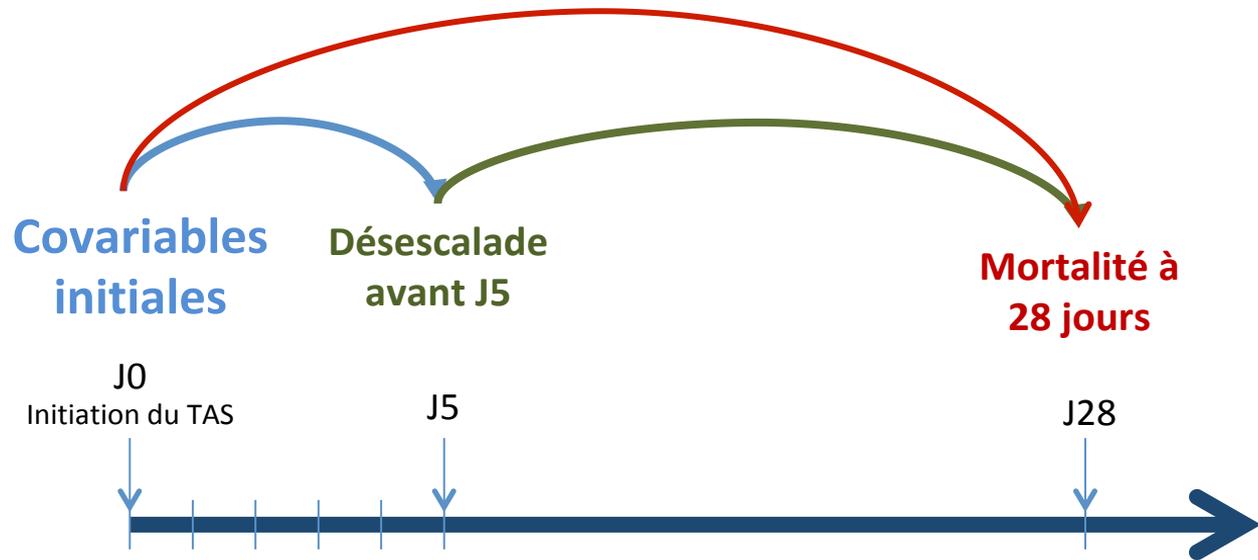


**Chez les patients adultes  
non-neutropéniques non transplantés  
recevant un traitement antifongique  
en réanimation**

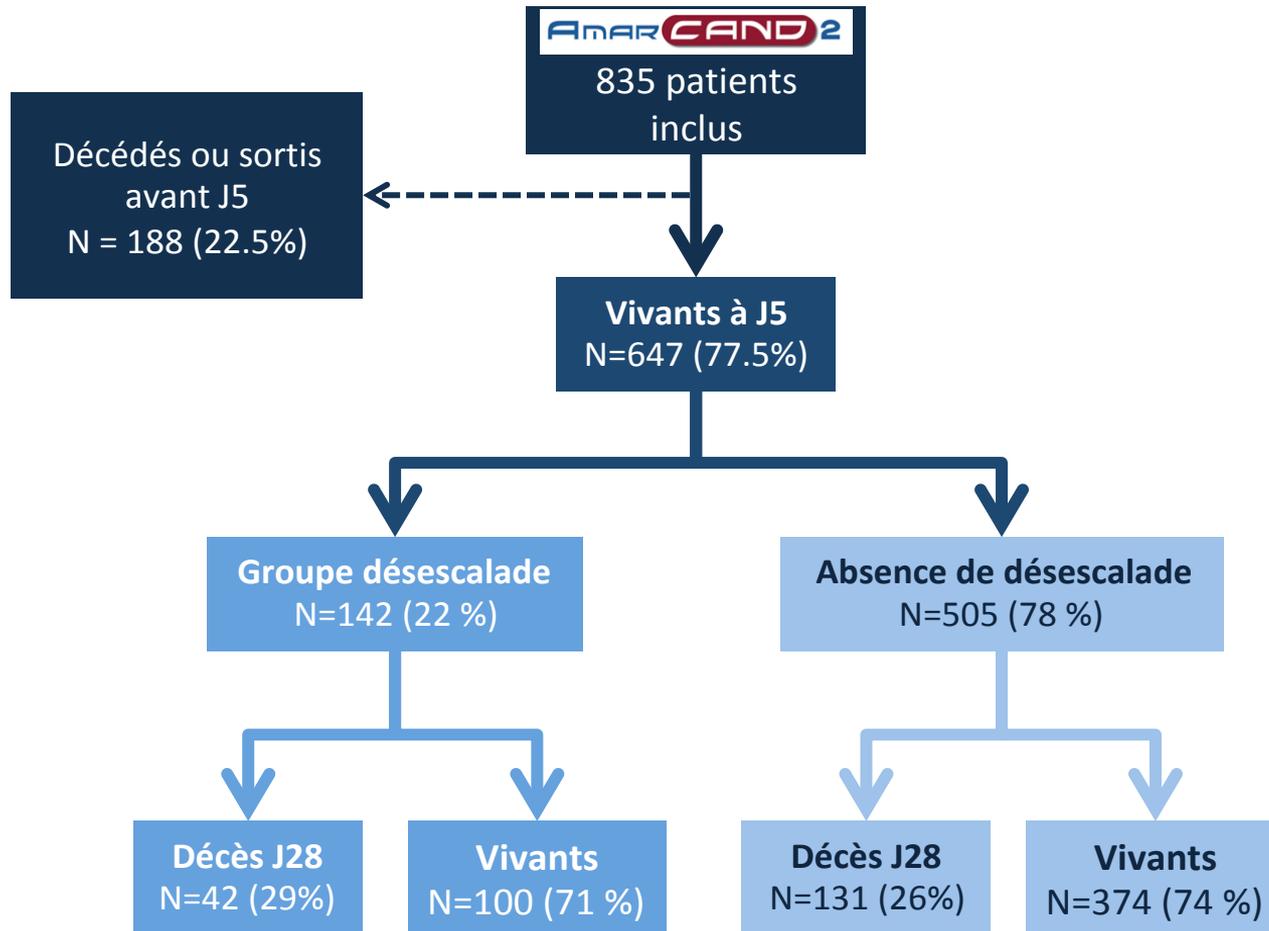


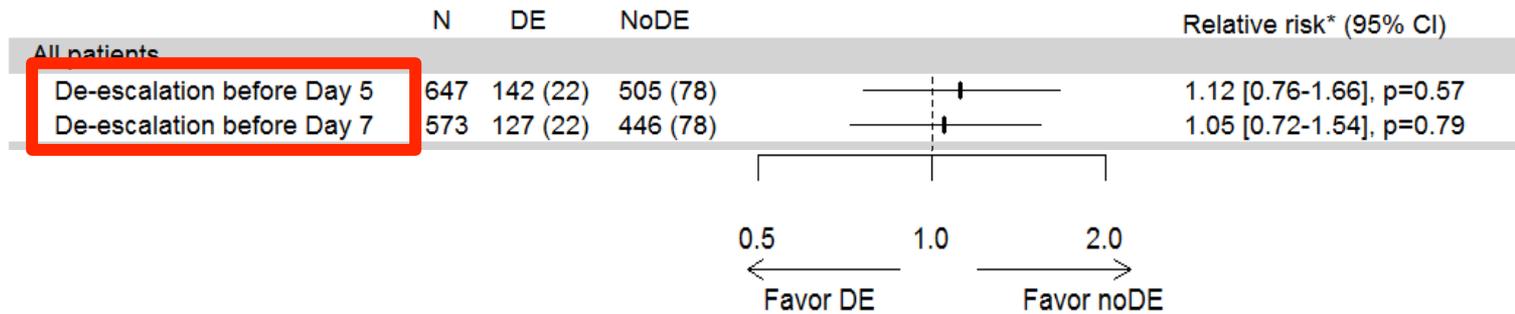
**Cohorte prospective  
multicentrique  
observationnelle**





L'utilisation d'un estimateur IPTW double robuste permet de **réduire le risque d'erreurs** liées à la mauvaise spécification des variables de l'un ou l'autre des modèles





**Pas d'effet significatif** de la désescalade sur le décès à J28

# La désescalade ou l'arrêt précoce du traitement peuvent être recommandés

Pour les patients adultes non-neutropéniques non-transplantés stabilisés

Avec une hémoculture négative

En absence de localisation secondaire



Sébastien Bailly  
Olivier Leroy  
Philippe Montravers  
Jean-Michel Constantin  
Hervé Dupont  
Didier Guillemot  
Olivier Lortholary  
Jean-Paul Mira  
Pierre-François Perrigault  
Jean-Pierre Gangneux  
Elie Azoulay  
Jean-François Timsit

**Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data**

# Des questions en suspens

- L'administration d'un traitement anti fongique empirique chez des patients de réanimation améliore t-elle leur pronostic ?
- La desescalade à 5 jours de l'initiation d'un antifongique pour une candidose prouvée ou suspectée a-t-elle un impact sur le pronostic des malades de réanimation?
- **Quel est l'impact de la prescription des antifongiques sur la distribution et la susceptibilité des *Candida* Spp.?**

# Evaluer l'impact de la prescription des antifongiques sur la résistance des espèces *Candida*

1

Etude rétrospective sur dix ans

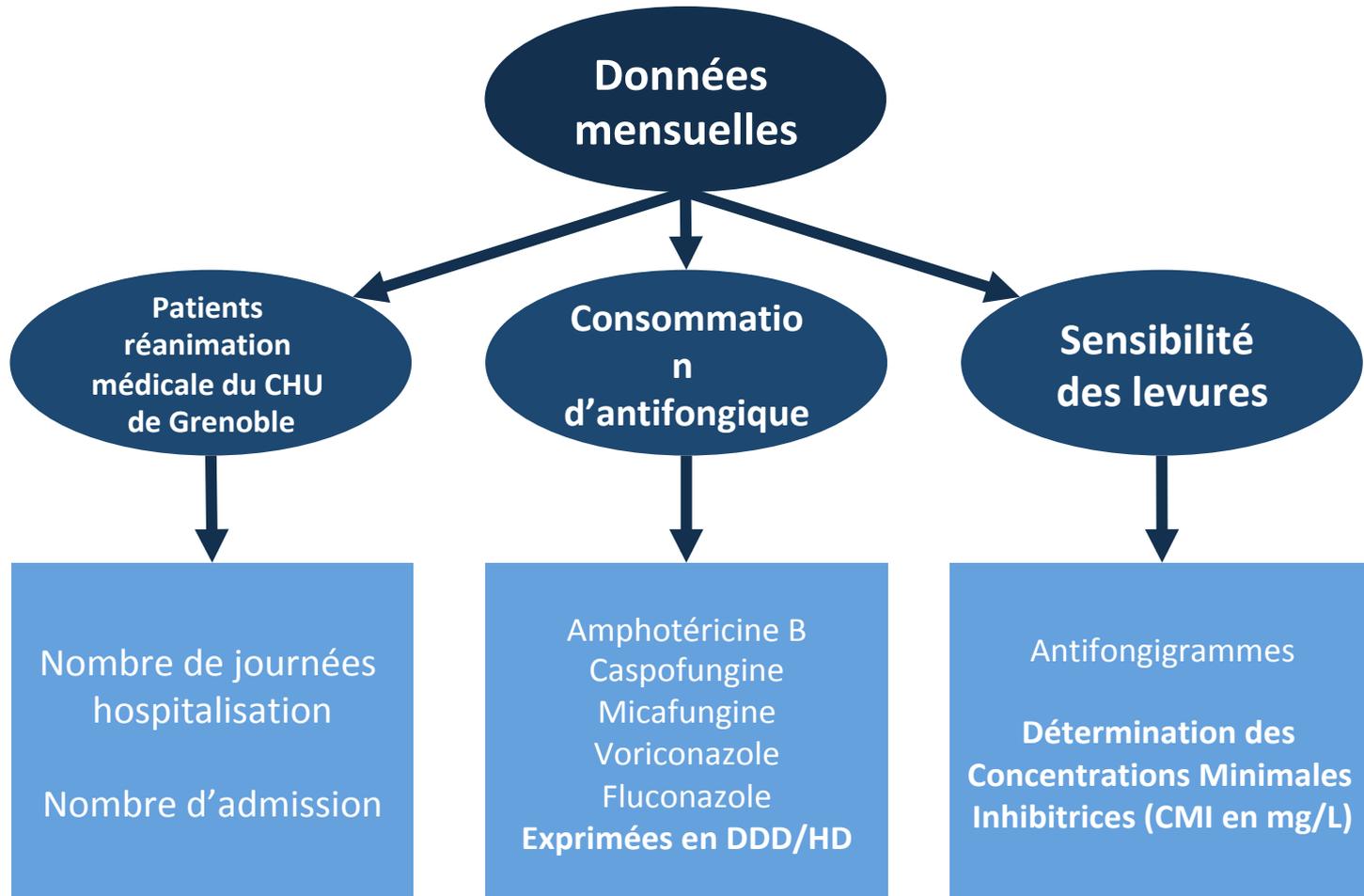
Répartition des espèces *Candida*

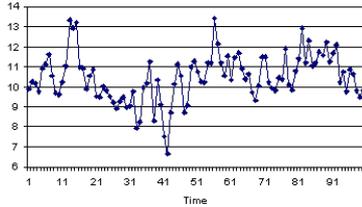
Evolution de la consommation d'antifongique

Evolution de la sensibilité aux antifongiques

2

Etude de corrélation entre la consommation d'antifongique et l'évolution de la sensibilité des espèces *Candida*





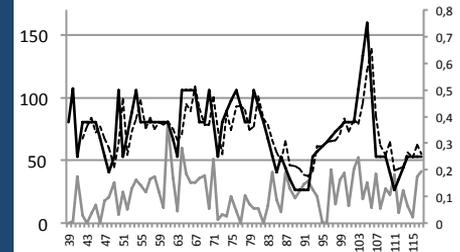
## Estimation de l'évolution dans le temps de

- La consommation d'antifongiques
- La répartition des principales espèces de *Candida*

Processus autorégressif

Estimation des corrélations entre deux séries temporelles pour chaque antifongique et les CMI de chaque espèce de *Candida*

Modèle ARIMA : Autorégression – Intégration – Moyenne mobile

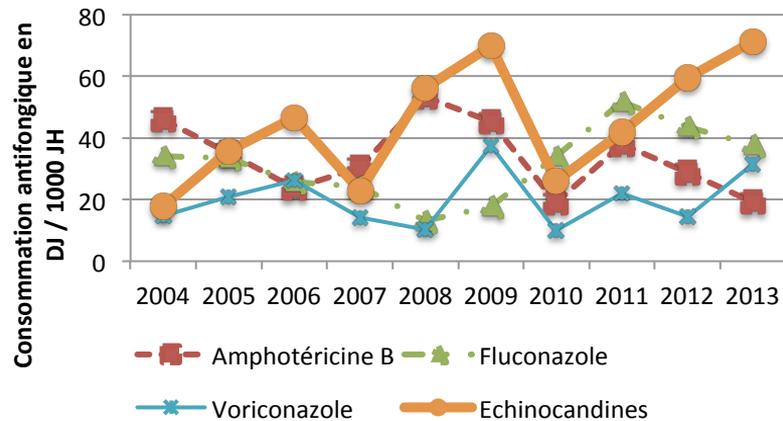


Du 1<sup>er</sup> janvier 2004 au 31 décembre 2013

5360 patients admis en réanimation

1712 patients avec au moins un *Candida* spp.

860 antifongigrammes réalisés

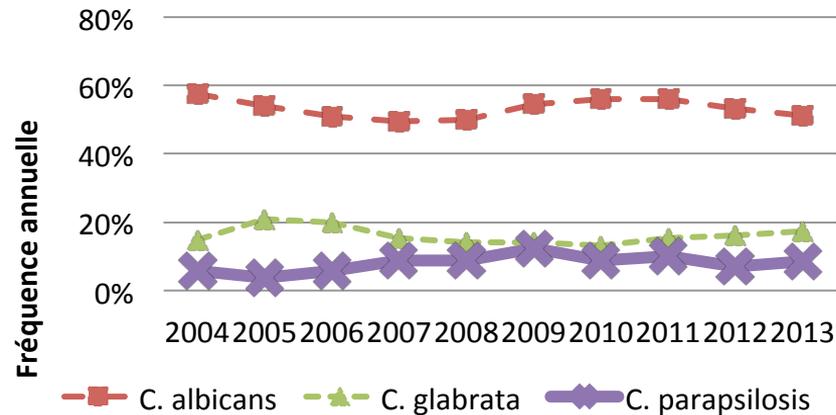


**Evolution de la consommation en antifongique**

Augmentation significative de la consommation des echinocandines ( $p < 0.001$ )

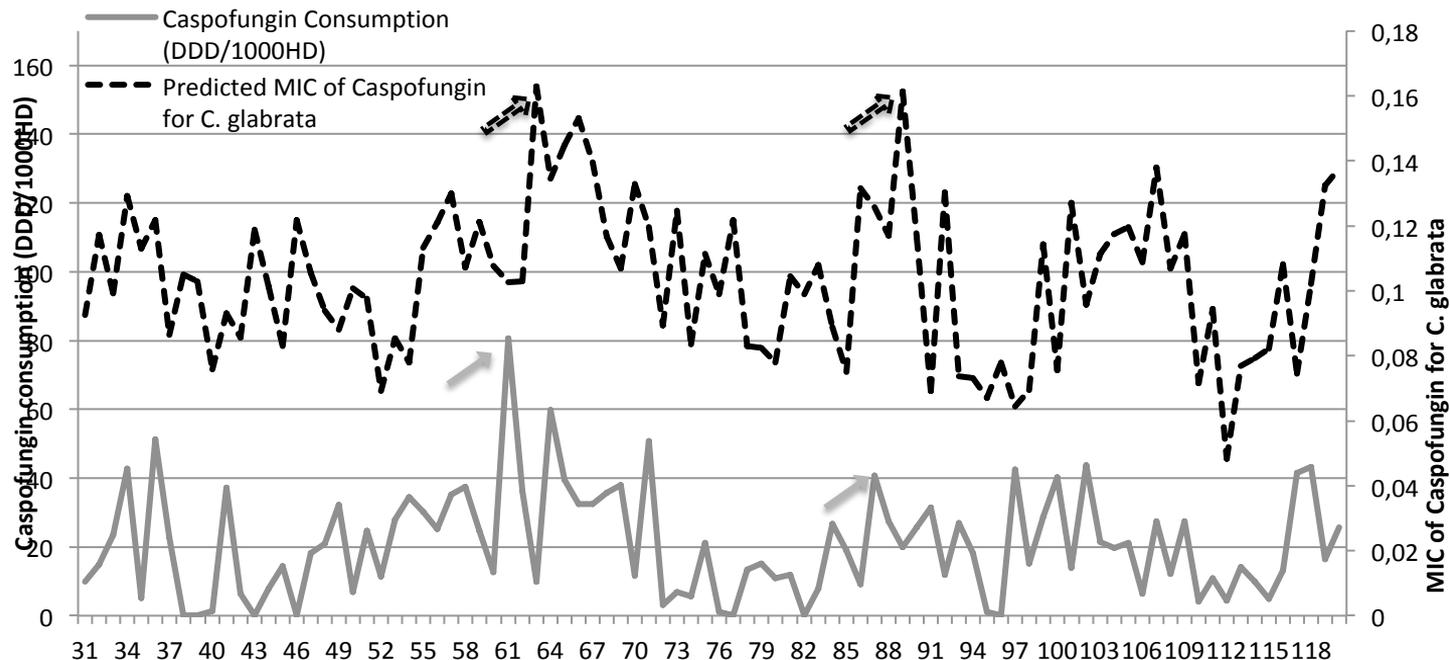
**Evolution de la distribution des principales espèces de *Candida***

Augmentation significative de la proportion de *C. parapsilosis* ( $= 0.02$ )



## Etude des corrélations croisées entre consommation d'antifongique et évolution des CMI

Traitement	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>
Caspofungine	7 mois (p=0.02)	2 mois (p=0.001)	3 mois (p=0.01)
Amphotéricine B	5 mois (p=0.058)	6 mois (p=0.04)	Absence de corrélation
Fluconazole	Absence de corrélation		
Voriconazole	Absence de corrélation		



Corrélation croisée entre la consommation de caspofungine et la CMI de *C. glabrata*



ELSEVIER

[www.elsevierhealth.com](http://www.elsevierhealth.com)

---

## Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. – Trends over 10 years<sup>☆</sup>

Sébastien Bailly<sup>a,b,c</sup>, Danièle Maubon<sup>b,d</sup>, Pierre Fournier<sup>b</sup>,  
Hervé Pelloux<sup>b,e</sup>, Carole Schwebel<sup>f</sup>, Claire Chapuis<sup>g</sup>,  
Luc Foroni<sup>g</sup>, Muriel Cornet<sup>b,d</sup>, Jean-François Timsit<sup>c,h,\*</sup>

# Effet du traitement antifongique sur

Le **TAUX** de positivité des flacons

Le **TEMPS** de positivité des flacons

La **concordance** des résultats entre flacons



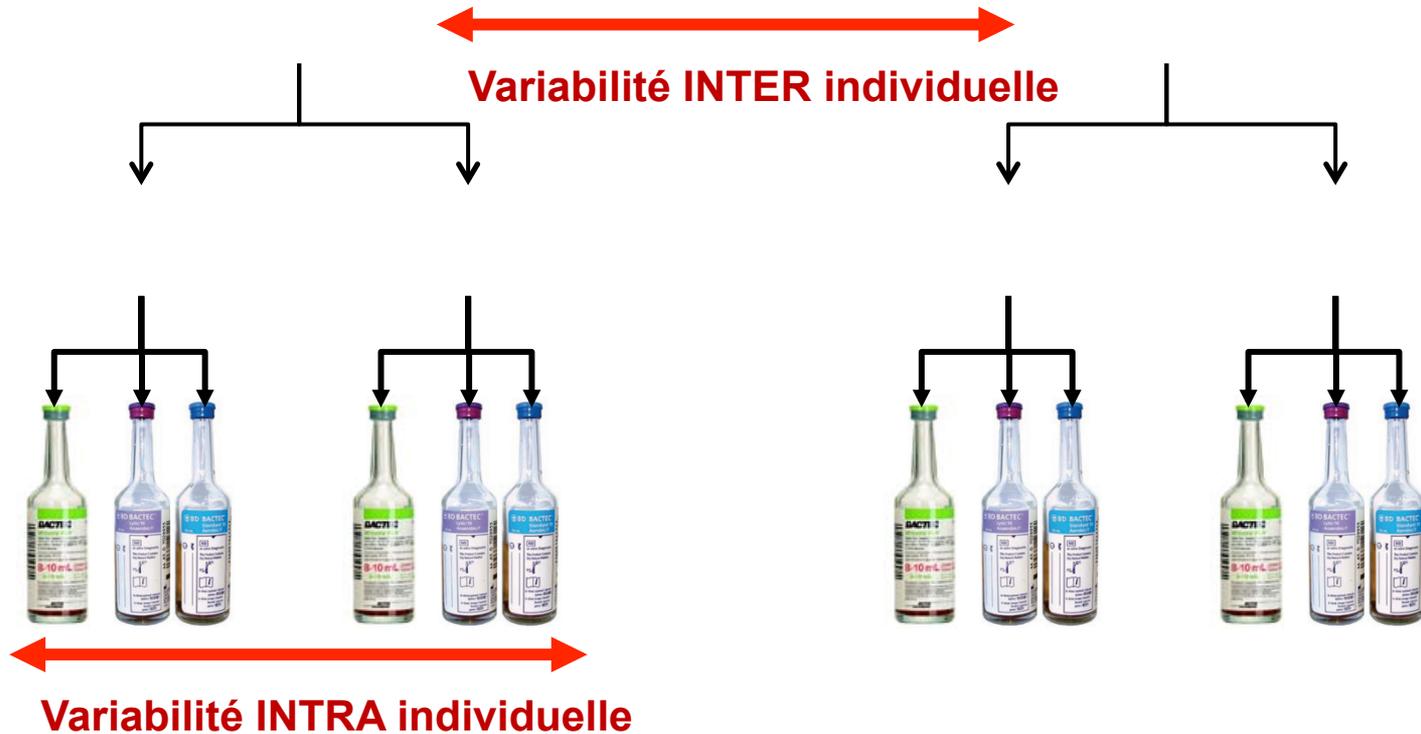
# Etude rétrospective (2010 – 2014) CHU de Grenoble

Données biologiques hémocultures

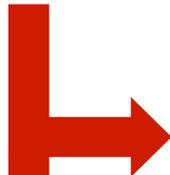
Données pharmaceutiques antifongiques

Données cliniques patients

# Modèles hiérarchiques



 La présence d'un traitement antifongique

 **Augmente la durée de détection** d'une espèce *Candida*

 Diminue le taux de positivité et pose le risque d'un **sous-diagnostic** de candidémie



Souligne la nécessité d'effectuer un prélèvement sanguin avant la mise en place d'un traitement empirique

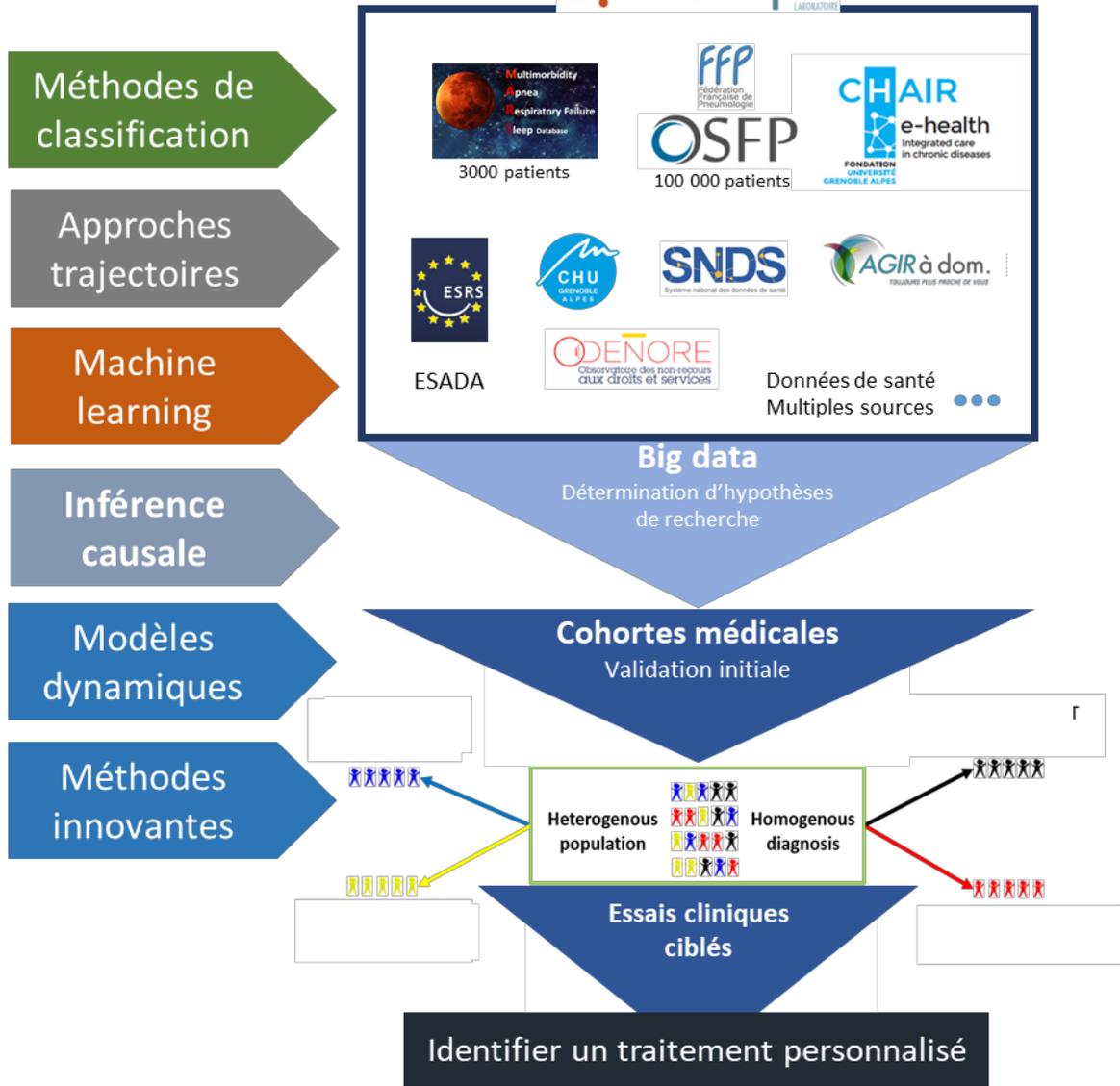


# Impact of systemic antifungal therapy on the detection of *Candida* species in blood cultures in clinical cases of candidemia

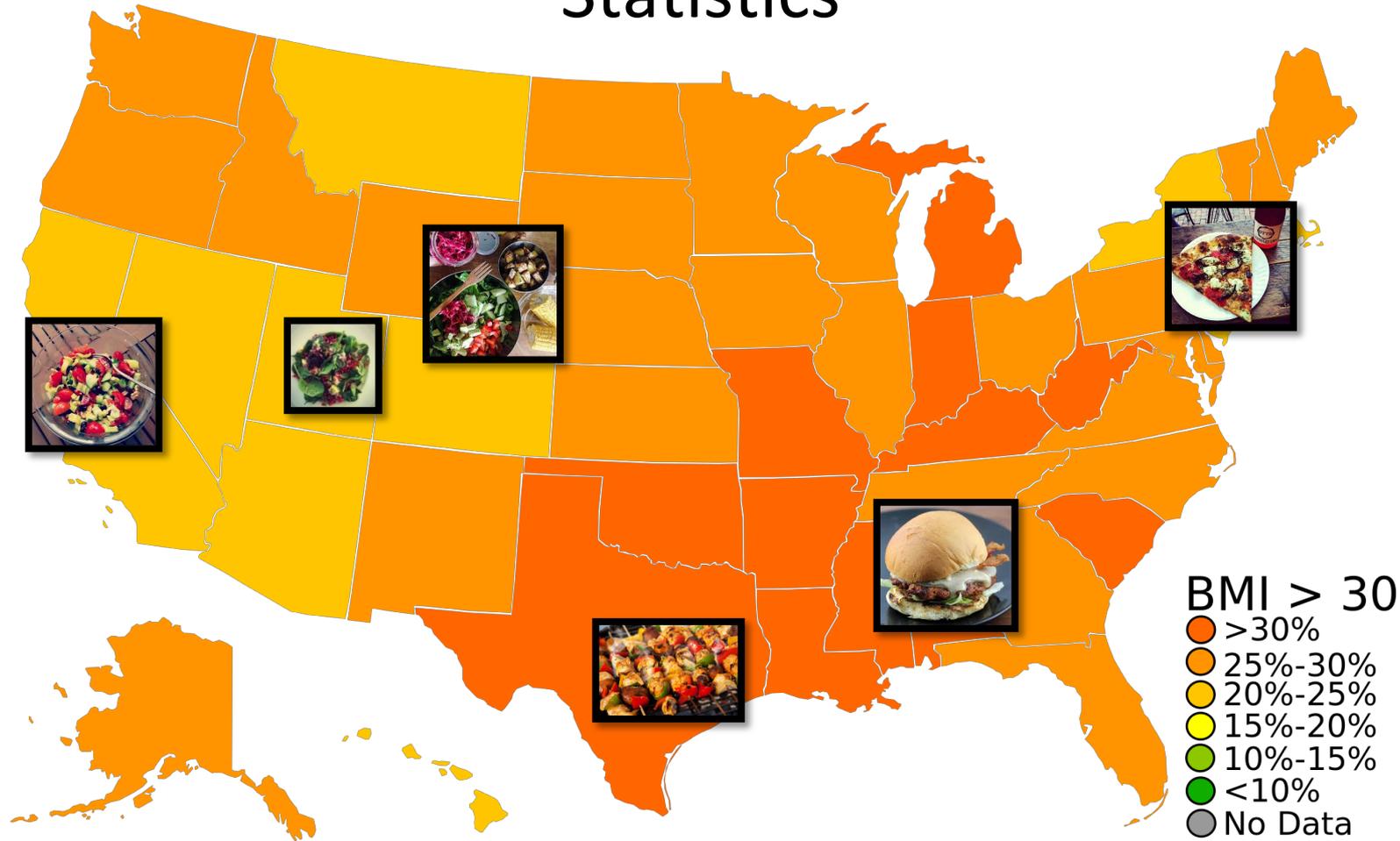
S. Bailly<sup>1,2,3</sup>  • C. Garnaud<sup>1,4</sup> • M. Cornet<sup>1,4</sup> • P. Pavese<sup>5</sup> • R. Hamidfar-Roy<sup>6</sup> •  
L. Foroni<sup>7</sup> • S. Boisset<sup>8</sup> • J.-F. Timsit<sup>3,9</sup> • D. Maubon<sup>1,4</sup>

## Next step





# Now: Using Social Media *Images* to Model Health Statistics



# Food on Instagram



A close-up photograph of a man's face. He is covering his eyes with both hands, palms facing outwards. On his forehead, there is a grey tattoo of the Twitter bird logo. He has several tattoos on his forearms, including a large black and red design on his right arm and a colorful design on his left. He is wearing a blue and white plaid shirt. The background is dark.

## Etude mondiale de la détresse liée au diabète

Le potentiel du réseau social Twitter pour la  
recherche médicale

**Guy Fagherazzi, PhD, HDR**

Digital & Diabetes Epidemiology

CESP Inserm U1018

Twitter : [@GFaghe](https://twitter.com/GFaghe)

Email : [guy.fagherazzi@gmail.com](mailto:guy.fagherazzi@gmail.com)

Le  
changement  
de paradigme

Analyser le “**digitosome**” des individus avec un diabète de type 1 ou type 2

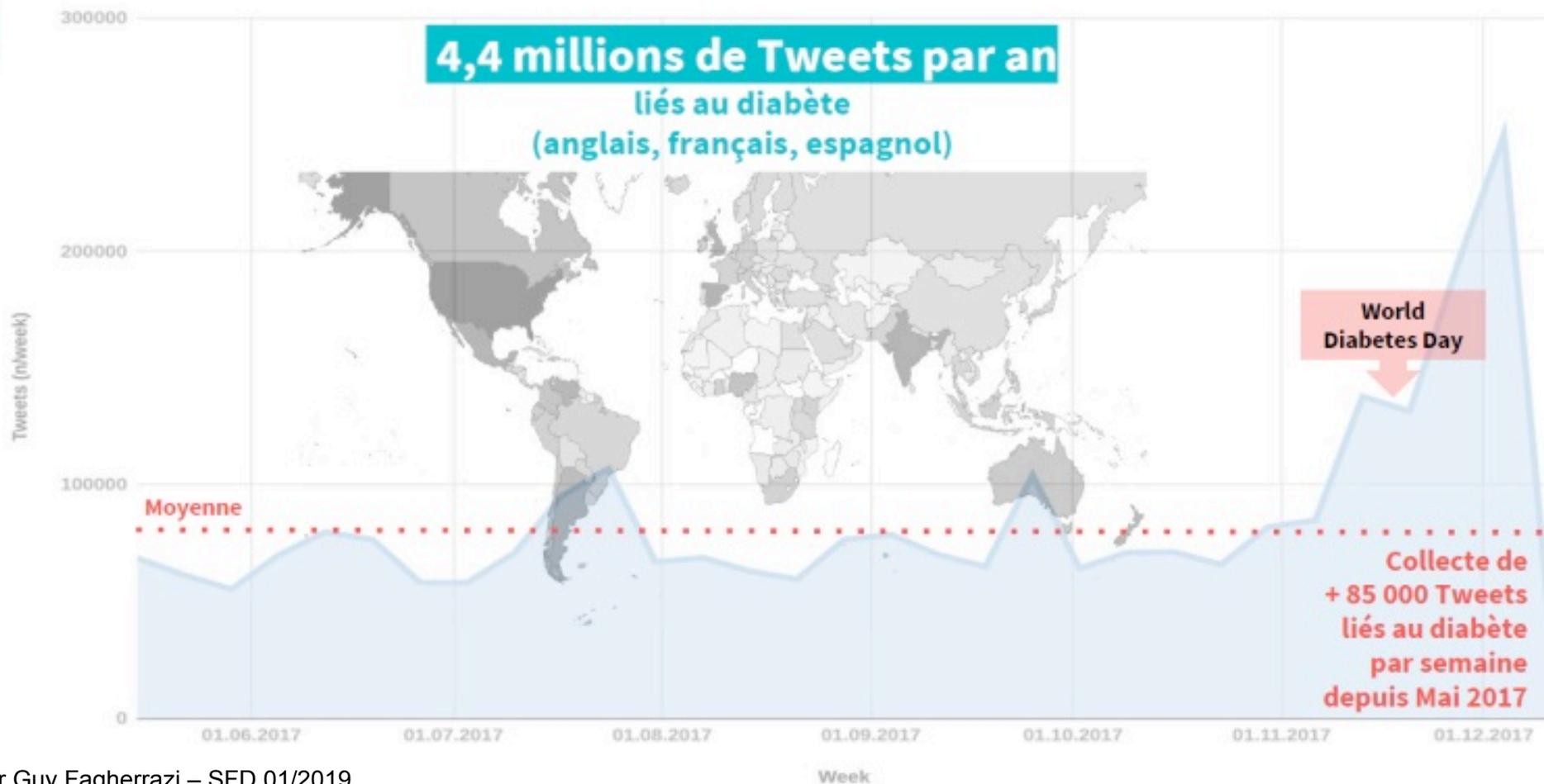
Etude du contenu partagé sur les réseaux sociaux pour identifier des déterminants de la détresse liée au diabète.

**Partout dans le monde.**

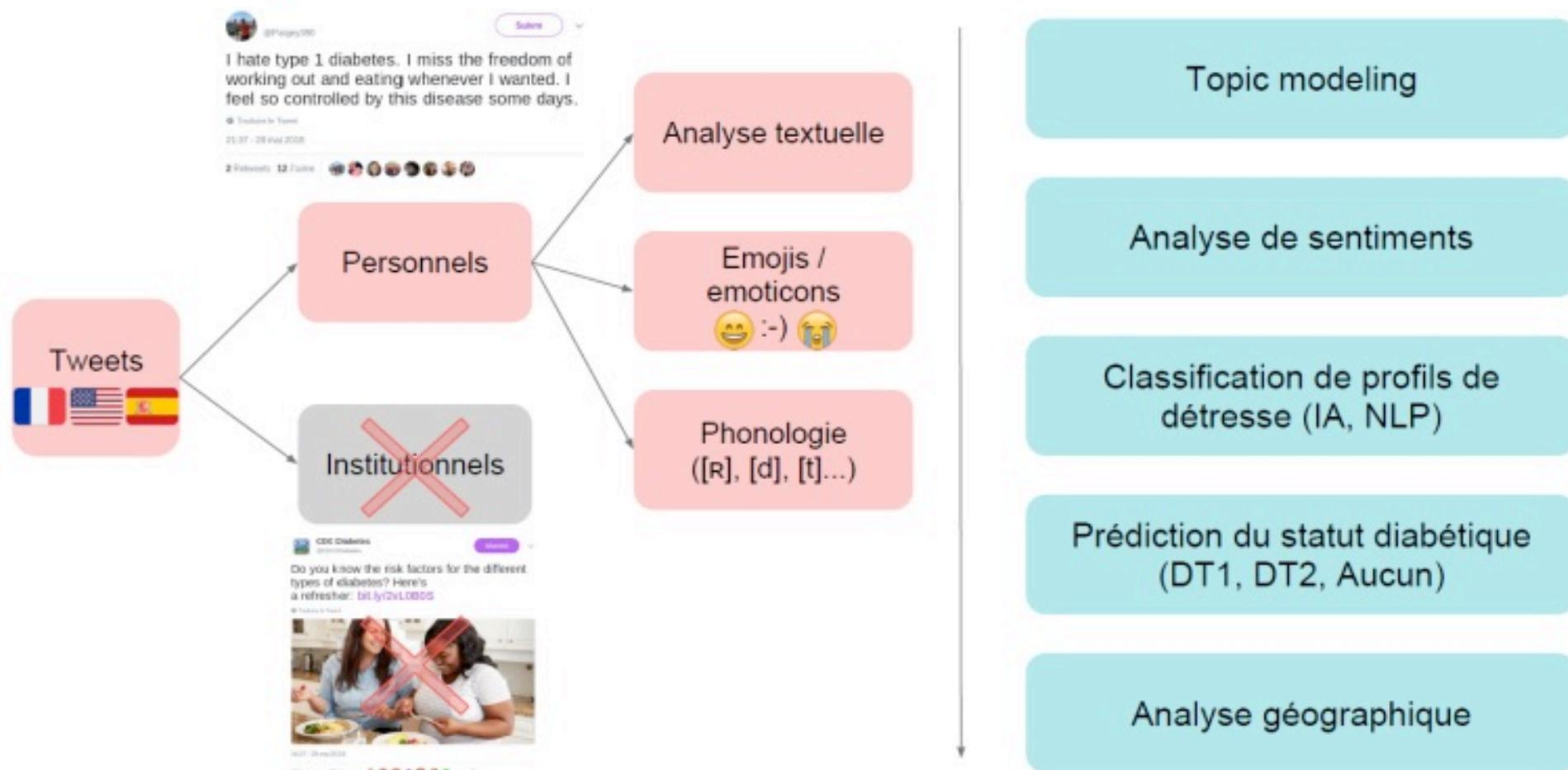
**Digitosome**

Données générées en ligne par un individu tout au long de sa vie (Smartphones, apps, objets ou DM connectés, réseaux sociaux, communautés de patients...)

# Le diabète sur Twitter dans le monde



# Méthodologie





Be careful on data interpretation..