

# STA305 : Chapitre IV

## Études de cas

Applications bayésiennes dans la recherche biomédicale

Boris Hejblum

*ISPED M2 Biostatistique, Université de Bordeaux*

*Inserm BPH U1219 / Inria BSO, équipe SISTM*

[boris.hejblum@u-bordeaux.fr](mailto:boris.hejblum@u-bordeaux.fr)  
<https://borishejblum.science>

université  
de **BORDEAUX**

Bordeaux school of public health  
**ISPED**  
Institut de Santé Publique / Institut d'Épidémiologie et de Développement

# Exemples d'applications bayésiennes

3 études de cas tirés d'exemples biomédicaux réels :  
illustrations où l'approche bayésienne se révèle particulièrement utile

 **Avertissement** : ce cours n'est PAS

- ~~un cours sur les meta-analyses~~
- ~~un cours sur les designs adaptatifs dans les essais cliniques~~

**Ré-analyse bayésienne *post-mortem*  
d'un essai clinique randomisé  
sous-dimensionné**

# Analyse original de l'essai EOLIA

## EOLIA (Combes *et al.*, *NEJM*, 2018) :

- essai clinique randomisé
- évaluation d'un nouveau traitement du SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu)
- critère principal : taux de mortalité à 60 jours
- 249 patients :
  - 125 contrôles
    - ⇒ ventilation mécanique (traitement conventionnel)
  - 124 traités
    - ⇒ ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*)  
– nouveau traitement évalué)

## Analyse fréquentiste :

⇒ Risque Relatif de décès à 60 jours pour ECMO comparé au contrôle :

0.76  $IC_{95\%} = [0,55; 1,04]$

p-value = 0,09

# Ré-analyse bayésienne des données d'EOLIA

Goligher *et al.* (*JAMA*, 2018)

	Groupe	
	ECMO	Contrôle
<b>effectif <math>n</math></b>	124	125
<b>nombre de décès à 60 jours</b>	44	57

Données observées dans l'essai EOLIA

# À vous de jouer !



**Lisez** EC Goligher *et al.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial, *JAMA* 320(21) : 2251, 2018.  
[DOI :10.1001/jama.2018.14276]

**TP** : exercice 5

# Méta-analyse bayésienne

# Qu'est-ce qu'une méta analyse ?

“Une analyse d'analyses”

⇒ une synthèse quantitative de plusieurs études qui répondent toutes à la *même question de recherche*

Ex : les traitements médicaux sont généralement évalués dans plusieurs études

# Qu'est-ce qu'une méta analyse ?

“Une analyse d'analyses”

⇒ une synthèse quantitative de plusieurs études qui répondent toutes à la *même question de recherche*

Ex : les traitements médicaux sont généralement évalués dans plusieurs études

⇒ colliger des observations individuelles à partir de plusieurs études ?

# Qu'est-ce qu'une méta-analyse ?

“Une analyse d'analyses”

⇒ une synthèse quantitative de plusieurs études qui répondent toutes à la *même question de recherche*

Ex : les traitements médicaux sont généralement évalués dans plusieurs études

⇒ colliger des observations individuelles à partir de plusieurs études ?

- ⚠ différences potentiel entre les études
- ⚠ souvent, seuls des résumés statistiques agrégés sont disponibles (“tailles d'effet”)
  - avec leur incertitude (e.g. IC ou erreur-standard) respective

# Hétérogénéité inter-études

⚠ variations des effets observés ...

# Hétérogénéité inter-études

- ⚠ variations des effets observés ...
- incertitude intra-étude, ou
  - hétérogénéité réelle dans les tailles d'effet entre les différentes études ?

# Hétérogénéité inter-études

- ⚠ variations des effets observés ...
- incertitude intra-étude, ou
  - hétérogénéité réelle dans les tailles d'effet entre les différentes études ?

Souvent, différentes études portent sur des populations différentes

⇒ variabilité additionnelle potentielle

+ tailles d'échantillons différentes

⇒ impacte également l'estimation et sa variabilité

# Modèle à effet aléatoire pour la méta-analyse

Modèle à effet aléatoire (fréquent pour une méta-analyse) :

$$y_i \sim \mathcal{N}(\theta_i, \sigma_i^2)$$

$$\theta_i \sim \mathcal{N}(\mu, \tau^2)$$

# Modèle à effet aléatoire pour la méta-analyse

Modèle à effet aléatoire (fréquent pour une méta-analyse) :

$$y_i \sim \mathcal{N}(\theta_i, \sigma_i^2)$$

$$\theta_i \sim \mathcal{N}(\mu, \tau^2)$$

cf. généralisation **hiérarchique** du modèle à effet fixe  $y_i \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma_i^2)$

# Modèle à effet aléatoire pour la méta-analyse

Modèle à effet aléatoire (fréquent pour une méta-analyse) :

$$y_i \sim \mathcal{N}(\theta_i, \sigma_i^2)$$

$$\theta_i \sim \mathcal{N}(\mu, \tau^2)$$

⇒ ajout d'une variabilité inter-étude :  $y_i \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma_i^2 + \tau)$

cf. généralisation **hiérarchique** du modèle à effet fixe  $y_i \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma_i^2)$

⇒ suppose le même effet moyen pour chaque étude

# La méta-analyse bayésienne en pratique

**Méta-analyse : un cas d'utilisation parfait pour l'analyse bayésienne ?**

# La méta-analyse bayésienne en pratique

## Méta-analyse : un cas d'utilisation parfait pour l'analyse bayésienne ?

- peu d'observations
- loi *a priori* informative
- séquentielle

# Pour aller plus loin...

## Revue exhaustive de la littérature

⚠ D'ABORD (!) revue exhaustive de la littérature scientifique

# Pour aller plus loin...

## Revue exhaustive de la littérature

⚠ D'ABORD (!) revue exhaustive de la littérature scientifique : difficile!!!

⚠ estimations des tailles d'effet (et de l'incertitude associée) doivent souvent être **transformées avant** la méta-analyse

# Pour aller plus loin...

## Revue exhaustive de la littérature

⚠ D'ABORD (!) revue exhaustive de la littérature scientifique : difficile!!!

⚠ estimations des tailles d'effet (et de l'incertitude associée) doivent souvent être **transformées avant** la méta-analyse

## Synthèse des preuves

Méta-analyse  $\in$  synthèse des preuves

e.g. méta-régression, modélisation mécaniste, ...

# Pour aller plus loin...

## Revue exhaustive de la littérature

⚠ D'ABORD (!) revue exhaustive de la littérature scientifique : difficile !!!

⚠ estimations des tailles d'effet (et de l'incertitude associée) doivent souvent être **transformées avant** la méta-analyse

## Synthèse des preuves

Méta-analyse  $\in$  synthèse des preuves

e.g. méta-régression, modélisation mécaniste, ...

Domaines de recherche actifs :

- “random effects model will down-weight studies with larger sample sizes”  
– Serghiou & Goodman, *JAMA*, 2018

# Pour aller plus loin...

## Revue exhaustive de la littérature

⚠ D'ABORD (!) revue exhaustive de la littérature scientifique : difficile !!!

⚠ estimations des tailles d'effet (et de l'incertitude associée) doivent souvent être **transformées avant** la méta-analyse

## Synthèse des preuves

Méta-analyse  $\in$  synthèse des preuves

e.g. méta-régression, modélisation mécaniste, ...

Domaines de recherche actifs :

- “random effects model will down-weight studies with larger sample sizes”  
– Serghiou & Goodman, *JAMA*, 2018  
*a bug or a feature?*

# À vous de jouer !



**Lisez** ND Crins *et al.* Interleukin-2 Receptor Antagonists for Pediatric Liver Transplant Recipients : A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies, *Pediatric Transplantation* 18(8) :839, 2014.  
[DOI :10.1111/petr.12362]

TP : exercice 6

# CRM dose-escalation

## Continuous Reassessment Method (CRM)

CRM [O'Quigley *at al.*, 1990]

**Objectif** : identifier la dose optimale

(c.à.d la Dose Minimale Efficace ou la Dose Maximale Tolérée)

⇒ sélection de façon itérative la dose pour le prochain (groupe de) patient(s) inclus *basée sur l'accumulation d'observations à partir des patients déjà inclus*

## Continuous Reassessment Method (CRM)

CRM [O'Quigley *at al.*, 1990]

**Objectif** : identifier la dose optimale

(c.à.d la Dose Minimale Efficace ou la Dose Maximale Tolérée)

⇒ sélection de façon itérative la dose pour le prochain (groupe de) patient(s) inclus *basée sur l'accumulation d'observations à partir des patients déjà inclus*

😊 traiter chaque patient de manière éthique  
(meilleure dose au vue des connaissances actuelles)

😊 connaissances *a priori*

😊 bayésien séquentiel : mise-à-jour instantané de la loi *a posteriori*

de plus en plus utilisé (mais encore en minorité...)

# À vous de jouer !



**Lisez** F Kaguelidou *et al.* Dose-Finding Study of Omeprazole on Gastric pH in Neonates with Gastro-Esophageal Acid Reflux Using a Bayesian Sequential Approach, *PLOS ONE* 11(12) :e0166207, 2016.  
[DOI :10.1371/journal.pone.0166207]

**TP** : exercice 7