

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


<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
effectif n	124	125
nombre de décès à 60 jours	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/ptr.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