

Biais et causalité

Comment interpréter les études

19 mars 2009

Abidjan

Atelier de formation à la
recherche clinique

Le débat

- «Observational method « provide no useful means of assessing the value of therapy »
 - Sir Richard Doll, Ann NY Acad Sci 1993
- « The results of well designed observational studies do not systematically overestimate the magnitude of the effects of treatment as compared with those in randomized, controlled trials on the same topic. »
 - John Concato et al, NEJM 2000

Dans le monde réel

- Les essais peuvent ne pas être fiables
- Les essais peuvent ne pas être disponibles
- Les essais peuvent ne pas être appropriés
- Les essais peuvent ne pas être éthiques
- Les essais peuvent ne pas être possible

Quels sont les types d'études et les données à réunir pour approcher une relation causale ?

- Il n'y a pas de règles
- Le problème principal tient aux différents biais
- Il peut y avoir des biais même dans un essai avec tirage au sort

Description of the Clinical Trials of Zidovudine Therapy

Study (Year)	Patients		Mean Follow-Up		Primary End Point†		P Value	Patients Lost to Follow-Up		Ratio of End Points/Lost to Follow-up‡
	Early Zidovudine	Deferred Zidovudine or Placebo	Early Zidovudine	Deferred Zidovudine or Placebo	Early Zidovudine	Deferred Zidovudine or Placebo		Early Zidovudine	Deferred Zidovudine or Placebo	
	<i>n</i>		<i>mo</i>					<i>n</i>		
AZTCG (1987)	60	62	4	4	7§	21§	NA	NA	NA	
ACTG-036 (1991)	92	101	10	10	4	6	0.67	NA	NA	
EA Haemophilia (1994)	69	71	23	18	5	4	0.86	NA	NA	
EACG-020 (1993)	495	489	22	21	6	10	0.29	42	37	0.2
ACTG-019 (1990)	457¶	428	13	12	19	38	0.10	27	41	0.8
	453**	428	13	14	17	38	0.01	19	41	0.9
ACTG-016 (1990)	360	351	11	11	15	36	0.0013	20	18	1.3
EACG-017 (1994)	167	162	23	23	12	17	0.256	6	11	1.7
Concorde (1994)	877	872	40	40	191	186	0.91	55	72	3.0
VA-298 (1992)	170	168	27	28	38	48	0.25	9	6	5.7

* ACTG = AIDS Clinical Trials Group; AZTCG = Azidothymidine Collaborative Working Group; EACG = European-Australian Collaborative Group; NA = not available; VA = Veterans Administration.

† For each clinical trial, the primary end point was considered as defined in the original article. Primary end points were 1) the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or death or 2) advanced AIDS-related complex or AIDS or death.

‡ Ratio of the number of events to the number of patients lost to follow-up.

§ Data were not found in the original article and are reported as in Ioannidis and colleagues' paper (1).

|| Median follow-up.

¶ 1500 mg zidovudine.

** 500 mg zidovudine.

Quelle place pour les études de cohorte ?

Evénements indésirables

Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction

The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group*

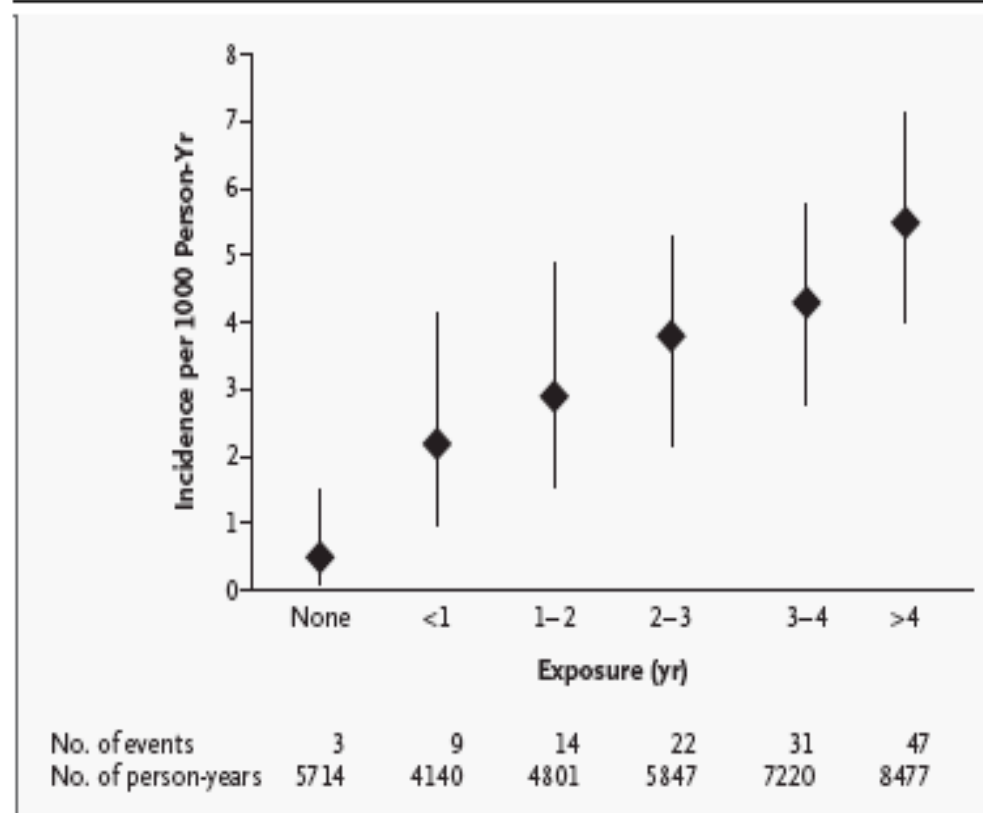


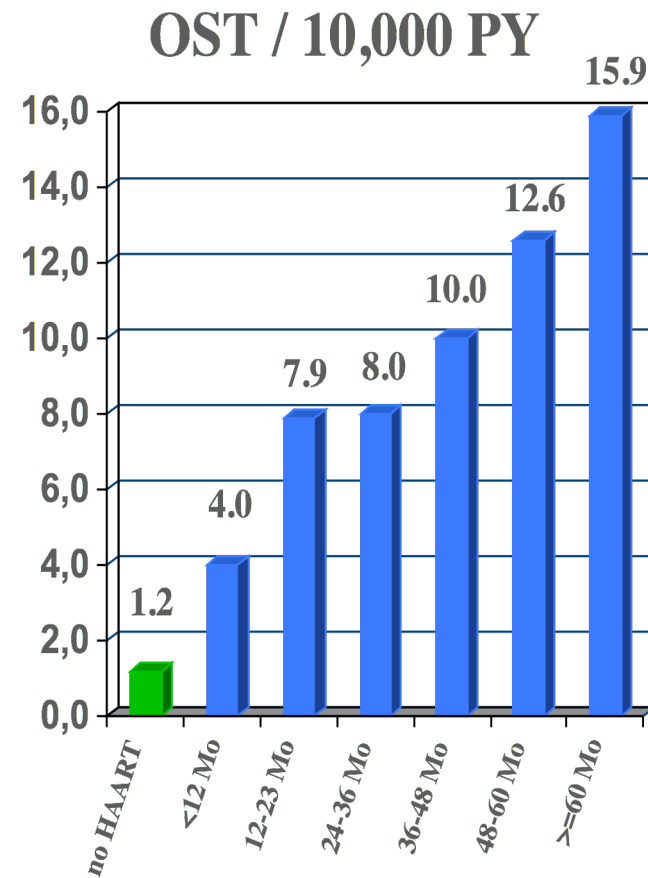
Figure 1. Incidence of Myocardial Infarction According to the Duration of Exposure to Combination Antiretroviral Therapy.

N Engl J Med 2003;349:1993-2003.

126 cas et 36 199 patients années versus de l'ordre de 300 sujets

Incidence de l'ostéonécrose selon la durée d'exposition à une cART

- 104 cas chez 56 259 patients avec au moins un suivi entre 1996 et 2002 avec 229 031 patient-années de suivi (suivi moyen 4,1 années)

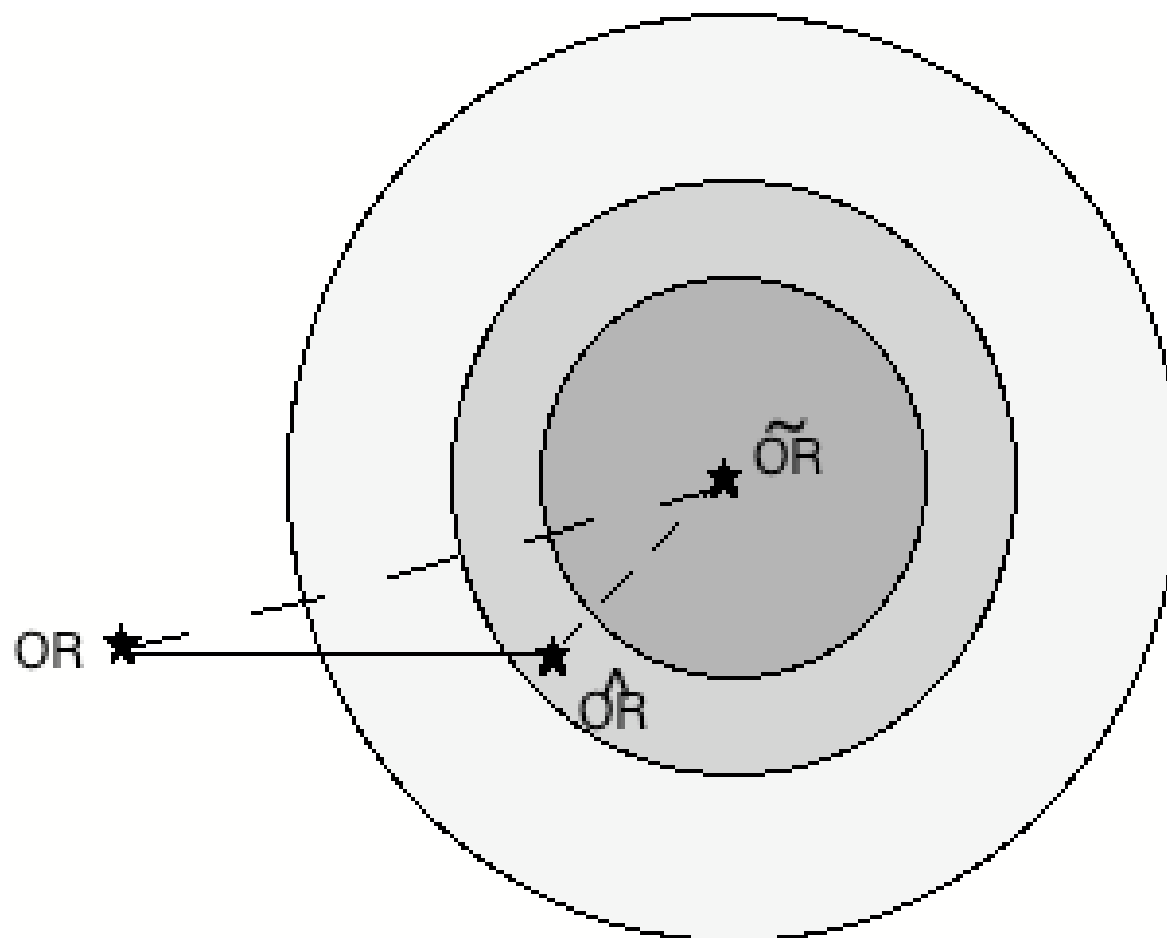


Mary-Krause et al, AIDS 2006

Quels sont les types d'études et les données à réunir pour approcher une relation causale ?

- Il n'y a pas de règles
- Le problème principal tient aux différents biais
- Il peut y avoir des biais même dans un essai avec tirage au sort
- Les biais sont classiquement plus importants dans les études d'observations

Biais



Biais

- biais de sélection
- biais de classification
- facteurs de confusion
 - facteur de risque
 - lié à l'exposition
 - non intermédiaire
- Prise en compte
 - Schéma, appariement, analyse

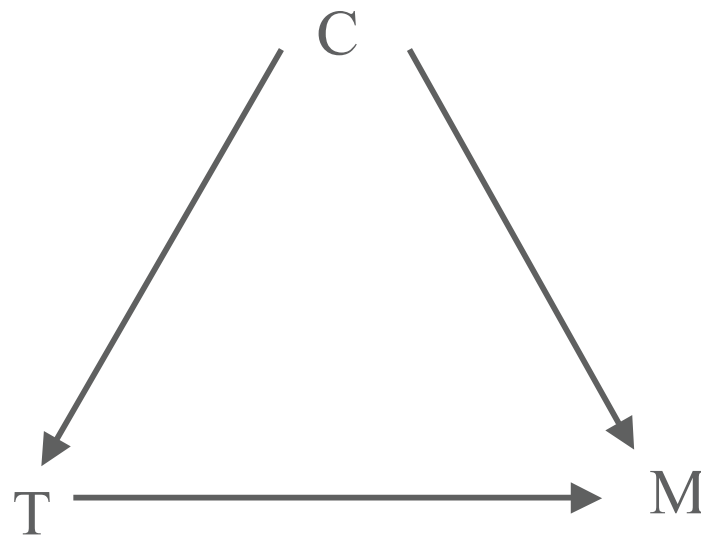
Biais dans les études de cohortes / les essais

- Biais de sélection
 - healthy worker effect
 - perdus de vue
- Biais de classification
 - erreur sur la maladie différentielle ou non

Biais dans les études cas témoins

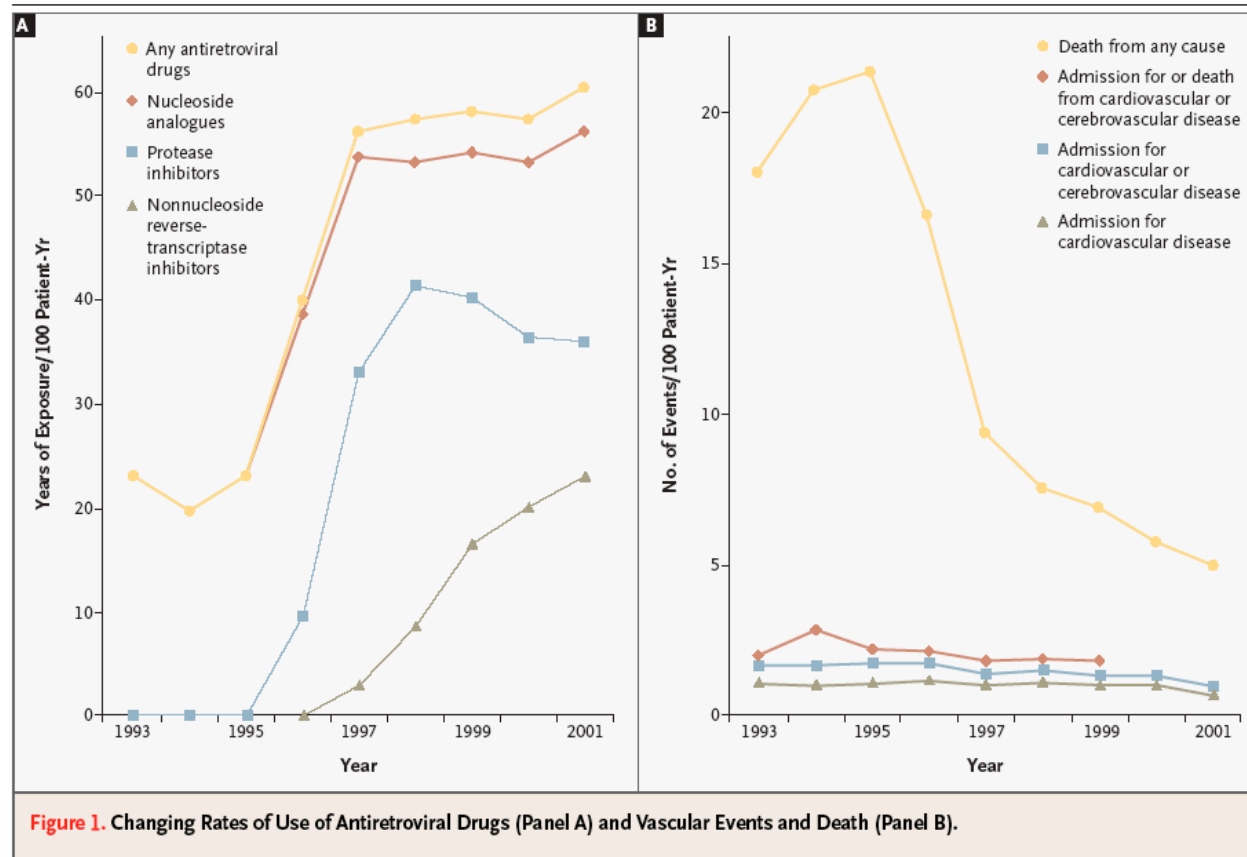
- Biais de sélection
 - biais d'indication
 - non réponse
- Biais de classification
 - erreur sur l'exposition différentielle (sous ou surestimation) ou non (sous estimation)

Facteur de confusion Biais d'indication



Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients Treated for Human Immunodeficiency Virus Infection

Samuel A. Bozzette, M.D., Ph.D., Christopher F. Ake, Ph.D., Henry K. Tam, Ph.D.,
Sophia W. Chang, M.D., M.P.H., and Thomas A. Louis, Ph.D.



Qualité

- Base existante
- Données administratives
- Diagnostic
 - Admission pour 410 (Infarctus aigu du myocarde), 411 (Autres formes aiguës et subaiguës des cardiopathies ischémiques), 413 (angine de poitrine) et 414 (autres formes de cardiopathie ischémique chronique), sans les décès pour infarctus
 - admission ou décès pour maladies cardiovasculaires ou AVC
- Pas de validation des cas
- Incidence observée élevée et qui baisse dans une population qui vieillit !!!
- Durée d'exposition 16 mois (26 957 P-A sous IP)

Quels sont les types d'études et les données à réunir pour approcher une relation causale ?

- Il n'y a pas de règles
- Le problème principal tient aux différents biais
- Il peut y avoir des biais même dans un essai avec tirage au sort
- Les biais sont classiquement plus importants dans les études d'observations

- Une association peut-être non causale et significative
- Une association peut être causale et non-significative
- Risque relatif, différence, ... et intervalle de confiance

A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome

Andrew Carr^a, John Miller^b, Matthew Law^b and David A. Cooper^{a,b}

Table 2. Factors associated with peripheral lipoatrophy in case patients and controls receiving only nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy.

Variable	OR	95% CI	P-value
Age (per additional year)	1.23	1.05–1.45	0.01
Weight pre-therapy (per additional 10 kg)	0.65	0.19–2.22	0.49
Duration HIV infection (per year)	1.15	0.87–1.53	0.33
CD4+ lymphocyte count (per 10 × 10 ⁶ cells/l increase)	0.97	0.92–1.01	0.18
HIV RNA (per log increase)	2.64	0.55–12.7	0.22
Current therapy			
Stavudine	77.2	3.91–1526	0.004
Didanosine	1.70	0.11–25.2	0.70
Lamivudine	0.63	0.06–6.35	0.69
Zidovudine	5.5 × 10 ⁻⁷	–	–
Therapy duration (per year)			
All nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors	1.73	1.06–2.84	0.03
Stavudine	0.15	0.01–1.57	0.11
Didanosine	0.84	0.37–1.90	0.67
Lamivudine	5.43	0.77–38.4	0.09
Zidovudine	1.01	0.41–2.44	0.99

Multivariate analysis (shown): age, stavudine use and duration of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy were significant predictors and are presented fitted for each other with other variables presented adjusted for these three variables. It was not possible to fit hydroxyurea therapy to the model as no control had received hydroxyurea. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Les « critères » de Sir Austin Bradford Hill (1965)

1. Force de l'association
2. Répétabilité de l'association
3. Spécificité de l'association
4. Temporalité
5. Relation dose-effet
6. Plausibilité biologique / Cohérence
7. Données expérimentales
8. Analogie

En pratique, comment utiliser ces critères

- None of my viewpoints (criteria) can bring indisputable evidence for or against the cause-and-effect hypothesis and none can be required as a *sine qua non*
- En fait le critère de temporalité est le seul critère indispensable

Quelle est la “ force de la preuve ” selon le type d'étude réalisée ?

- Il n'y a pas de réponse universelle
- Une étude de cohorte n'est pas toujours supérieure à une étude cas-témoins
- Une étude de cohorte peut être rétrospective et une étude cas-témoins prospective
- L'intérêt d'une meta-analyse dépend de la qualité des études prises en compte
- Les critères essentiels sont la qualité de l'étude et le soin mis à contrôler les biais possibles

Effacité

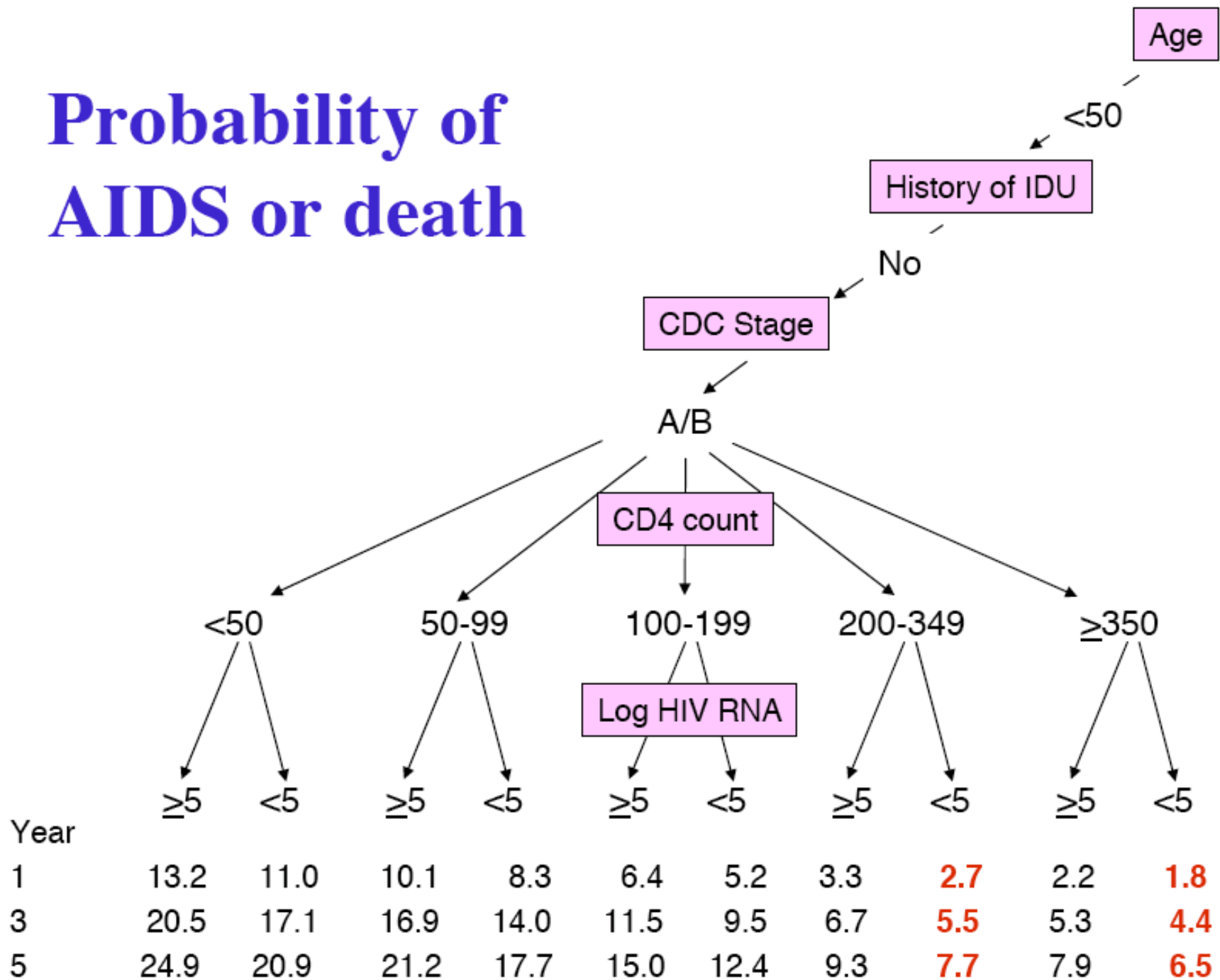
Quand commencer ?
Sterne J et al, CROI 2009

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC)

- Established in 2000 to monitor prognosis in the era of HAART
- Currently 15 cohort studies from Europe and North America
- ART-naïve adult patients starting HAART
- Endpoints AIDS or death, death alone
- Intention-to-continue-treatment approach, ignoring treatment changes, interruptions etc.



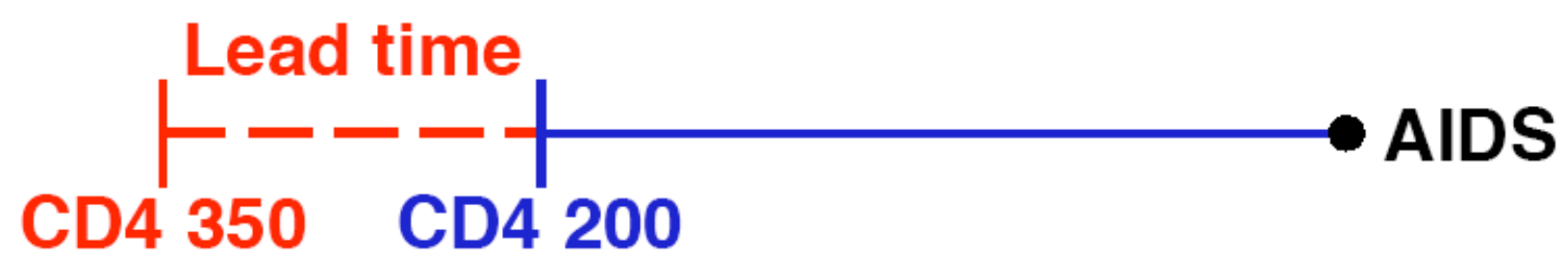
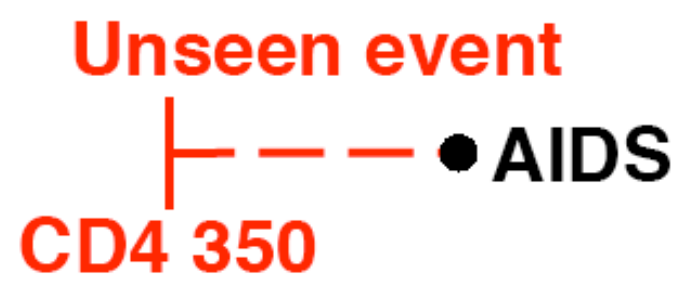
Probability of AIDS or death





Time

Time on HAART



Time →

Time on HAART

Time not on HAART



Prise en compte du temps d'attente et des événements non observés

- Pour chaque individu qui commence au seuil le plus bas, imputer un temps d'attente
- Imputer les événements Sida ou décès avant d'atteindre le seuil bas
- Répéter l'imputation pour prendre en compte les incertitudes
- Plusieurs comparaisons

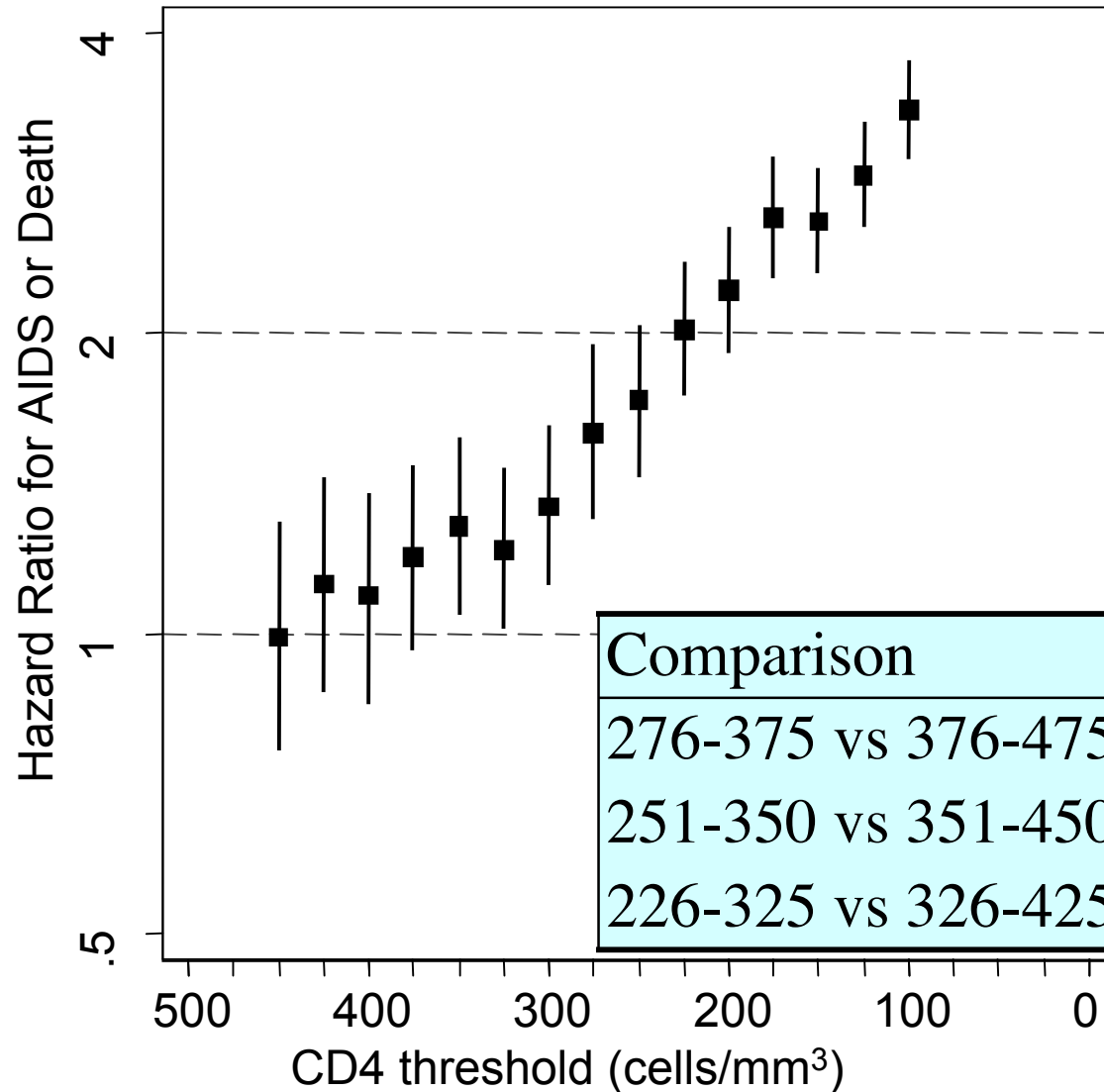
Hazard ratios for deferred compared with immediate treatment



- We compared deferred with immediate initiation of cART in adjacent ranges of width 100 cells/mm³
 - “defer to 0-100” compared with “initiate at 101-200”
 - “defer to 25-125” compared with “initiate at 126-225”
 - and so on, with increments of 25 cells/mm³, until...
 - “defer to 351-450” compared with “initiate at 451-550”

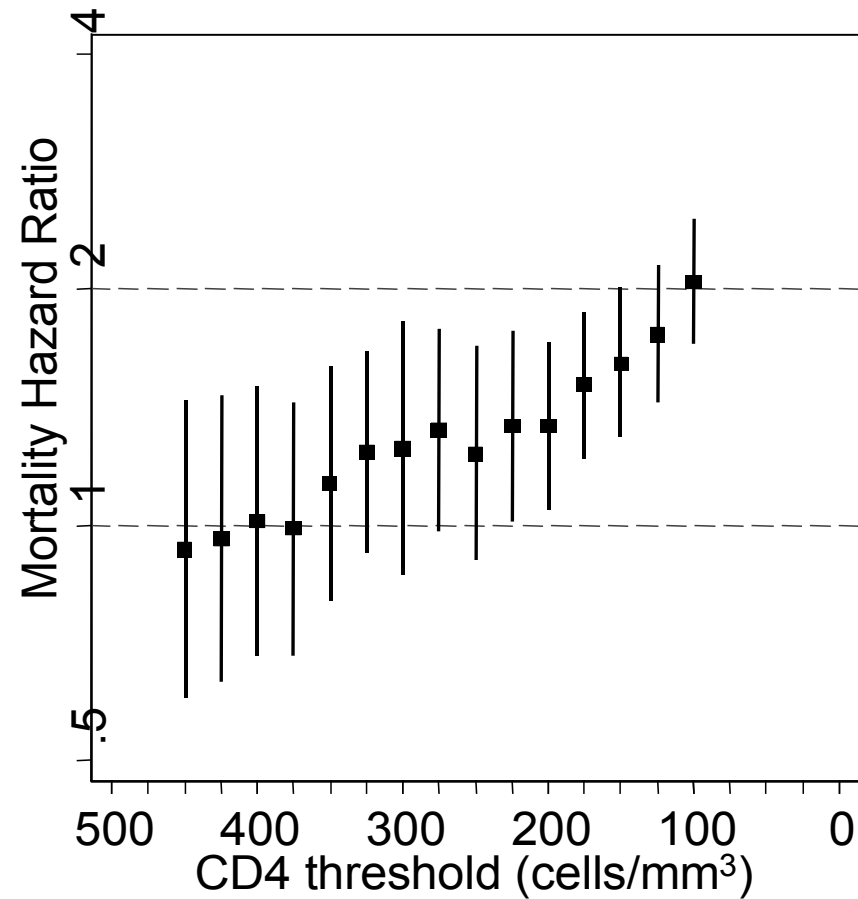
Comparison	% progressing before lower limit	Hazard ratio (95% CI) for AIDS or death	
		Naïve	Adjusted for lead times and unseen events
351-450 vs 451-550	0.5 (0.3 to 0.7)	1.04 (0.81 to 1.34)	0.99 (0.76 to 1.29)
0-100 vs 101-200	3.7 (3.0 to 4.4)	2.25 (2.01 to 2.51)	3.35 (2.99 to 3.75)

Hazard ratios for AIDS or death, adjusted for lead times and unseen events



Comparison	Hazard ratio (95% CI)
276-375 vs 376-475	1.19 (0.96 to 1.47)
251-350 vs 351-450	1.28 (1.04 to 1.57)
226-325 vs 326-425	1.21 (1.01 to 1.46)

Mortality hazard ratios, adjusted for lead times and unseen events



En guise de conclusion - 1

- Les essais et les cohortes ont des rôles complémentaires
- Les cohortes ne peuvent remplacer les essais
- Il faut considérer les questions auxquelles on ne peut répondre autrement
 - Vérifier la similarité des résultats sur les critères intermédiaires
 - Evaluer les conséquences sur les critères cliniques
- La qualité de la prise en compte des biais et facteurs de confusion est l'élément essentiel
- Les collaborations de cohorte sont utiles pour les problèmes nécessitant une taille importante et grâce à la diversité des pratiques

En guide de conclusion - 2 : Quelle est la qualité méthodologique des études ?

- Population cible
- Population source
- Comparabilité : définition de cas et d'exposition
- Dans les études sur base de données, validation de l'exposition et/ou du diagnostic
- Qualité de l'exploration des biais potentiels
- Analyse, analyse de sensibilité
- Précision / Puissance