

Les biais d'indication

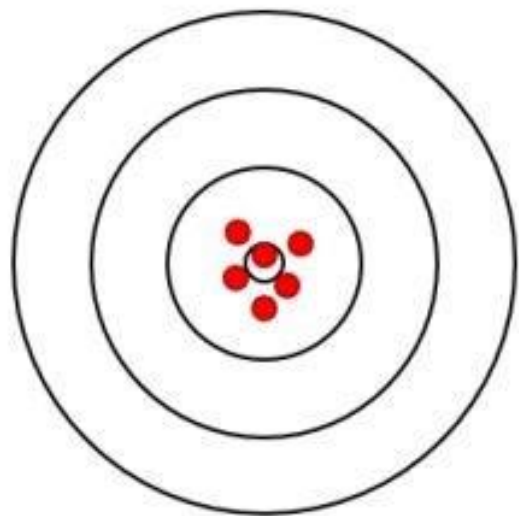
Alain Dupuy

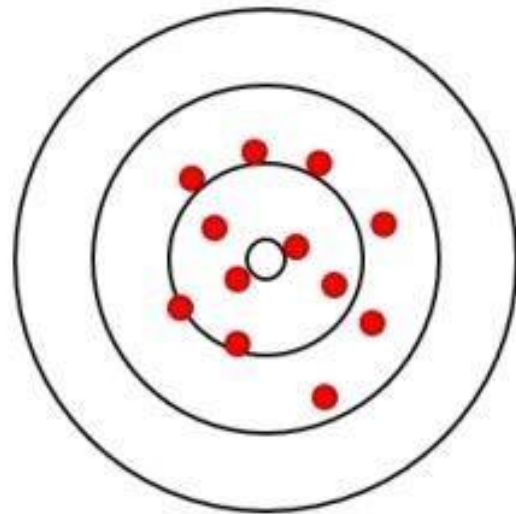
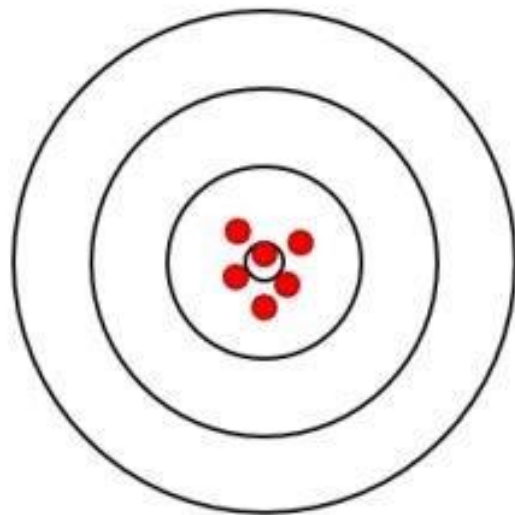
Service de Dermatologie CHU Rennes

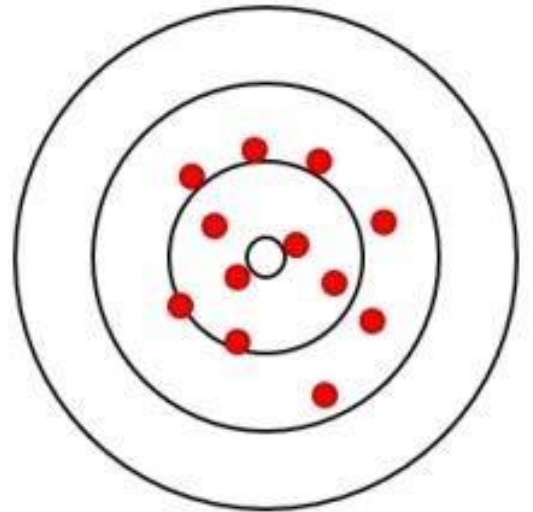
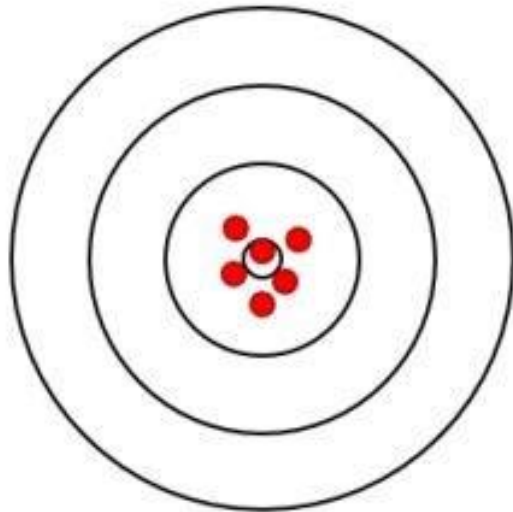
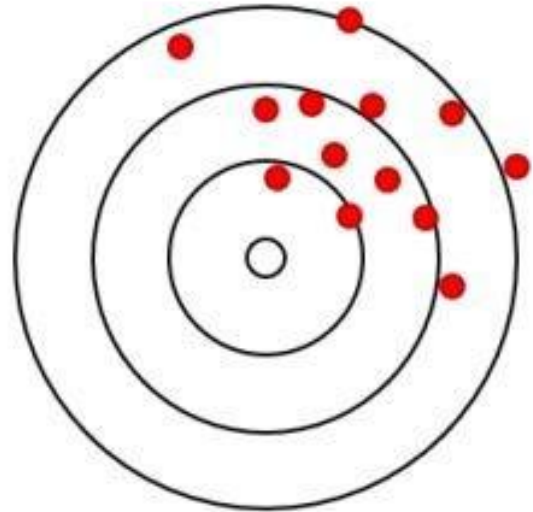
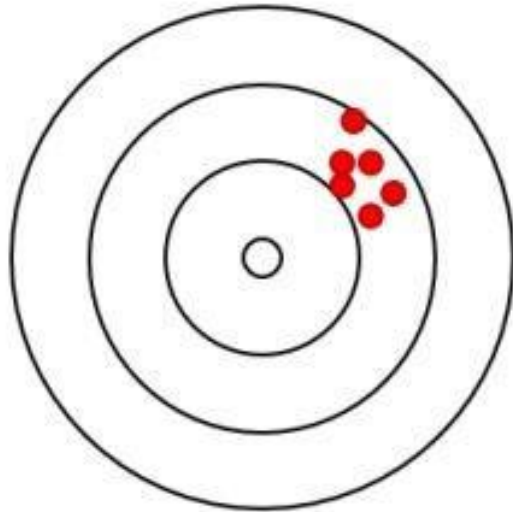
EA 7449 REPERES

Recherche en Pharmaco-Epidémiologie et Recours aux Soins





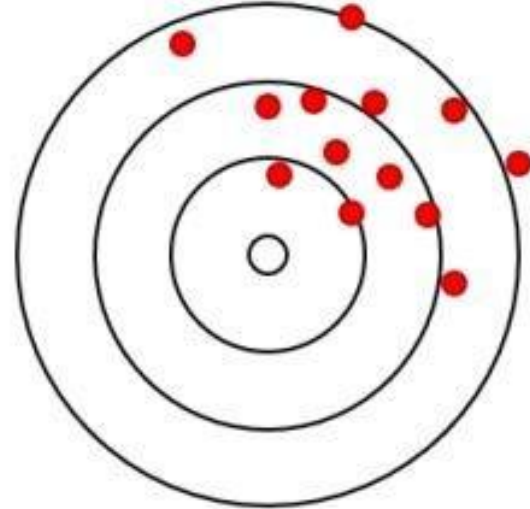
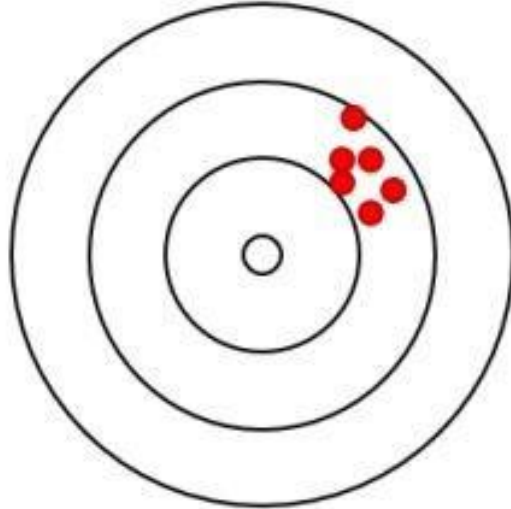




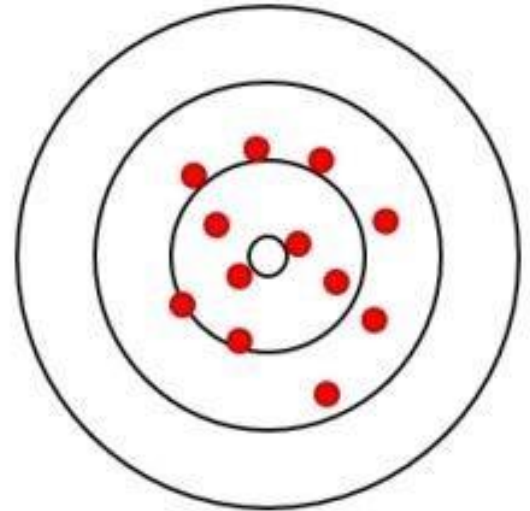
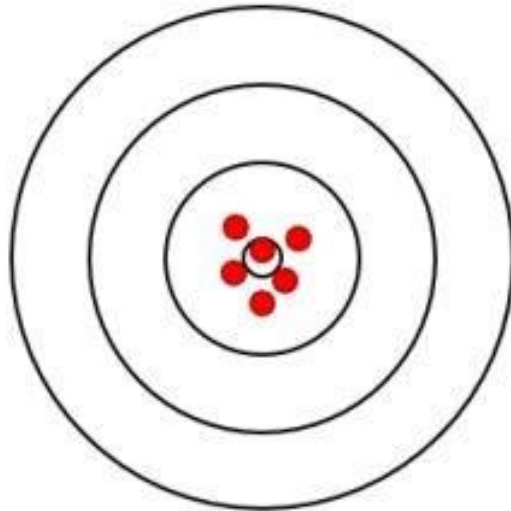
Precise

Not Precise

Biased

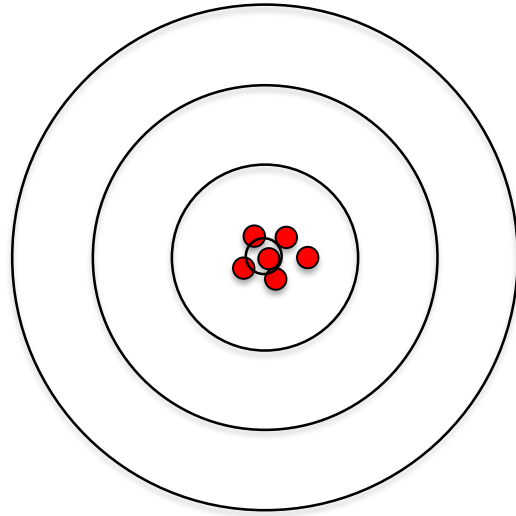


Unbiased

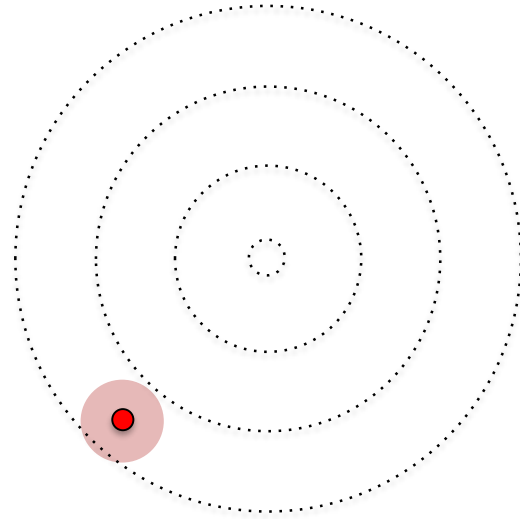


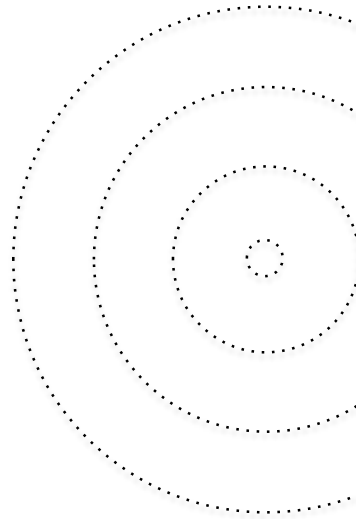
Biais

- Il y a biais quand l'estimation de l'association entre une *exposition* et un effet (*outcome*) est faussée
- Les biais affectent la validité *interne* de l'étude





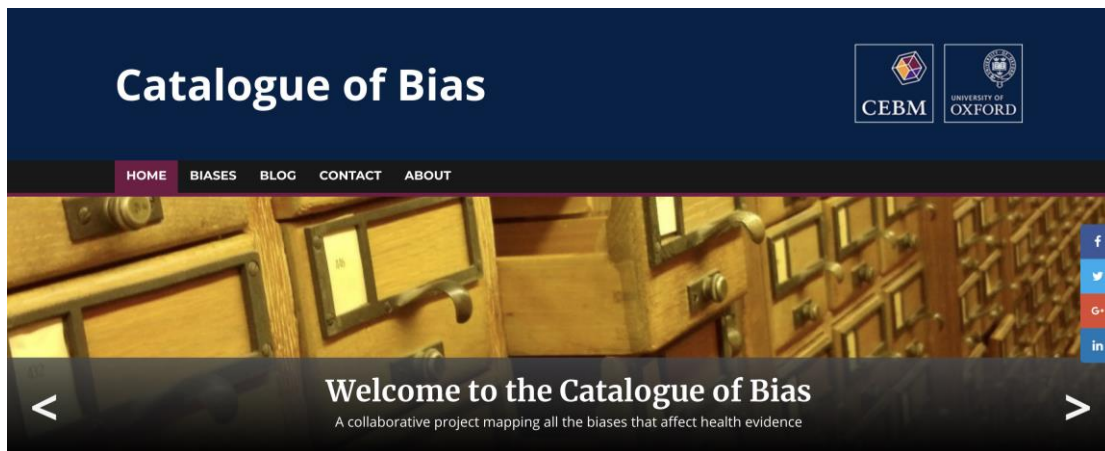




J Chron Dis Vol. 32, pp. 51 to 63
Pergamon Press Ltd 1979. Printed in Great Britain

BIAS IN ANALYTIC RESEARCH

DAVID L. SACKETT



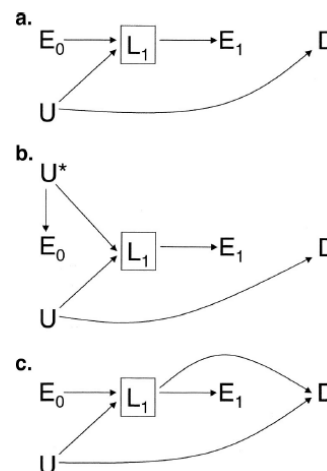
Répertoire de 49 biais

« Cette étude est biaisée » !

- Quels biais ?
- De quelle *ampleur* ?
- Dans quel *sens* ?
- Quelles conséquences ? (sont-ils *contrôlables*)

Bullshit asymmetry principle (Brandolini's law) :

« The amount of energy necessary to refute bullshit is an order of magnitude bigger than to produce it »



Biais de sélection

Biais en rapport avec la sélection des sujets inclus dans l'étude : initialement ou au cours du suivi

Biais de Berkson
Biais des cas prévalents
Biais des non répondeurs
Biais d'indication
Etc.

Biais de classement

Biais en rapport avec une erreur de classement sur l'exposition ou l'outcome

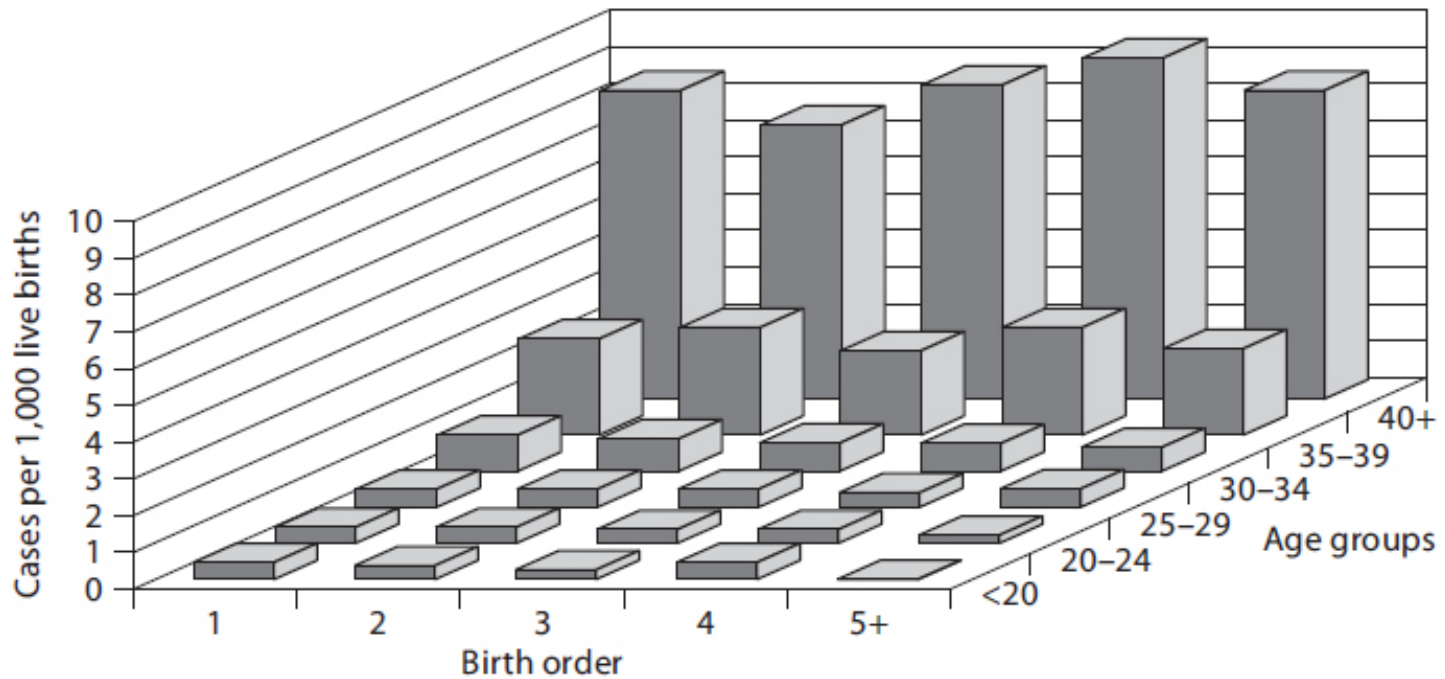
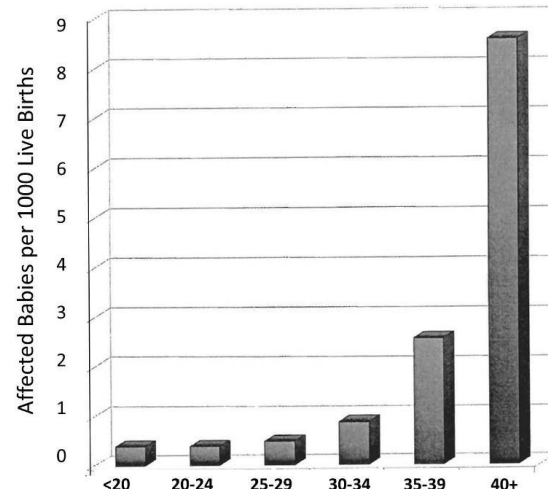
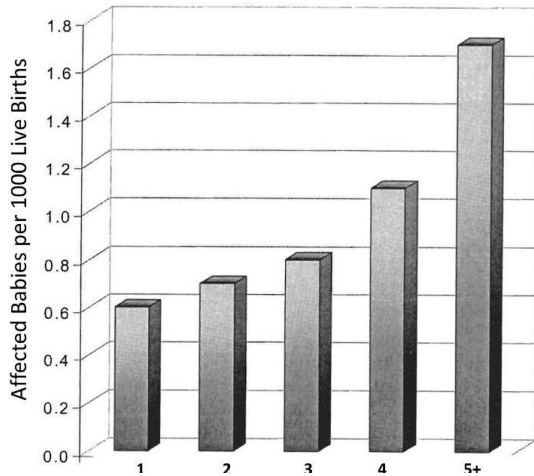
Biais de mémoire
Biais d'informations
etc.

Biais de confusion

Biais en rapport la perturbation du lien exposition-outcome apportée par un tiers facteur

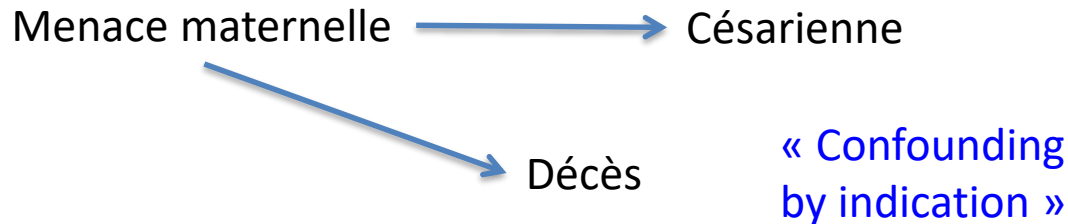
« Confounding by indication »

TRISOMIE 21 : facteurs de risque



Accouchement : voie basse ou césarienne ?

- Exposition : modalité de délivrance
- Outcome : décès maternel
- Décès maternel pour 100000 accouchements
 - Voie basse : 4,8
 - Césarienne : 17,2



LA solution

- 2 groupes comparables

- L'un avec l'exposition A (Traitement A)
- L'autre avec l'exposition B (Traitement B)

Seule la **randomisation** est capable d'assurer la comparabilité des groupes A et B (et un traitement est une exposition facile à randomiser)

- Parfois non éthique
- Par définition absente dans une étude observationnelle

Pour les études observationnelles

- Différentes méthodes lors de l'analyse pour parvenir à des comparaisons où on tente de *contrôler* les facteurs de confusion
 - Restriction
 - Stratification
 - Regression
 - Pondération
 - Appariement
 - Combinaison : scores de propension, variables instrumentales
 - *Pas de solution* pour les facteurs inconnus ou non explicites (confusion résiduelle)

3 fausses routes


- Négliger les biais d'indication
- Penser qu'on ne peut rien faire
- Penser qu'on peut tout contrôler lors de l'analyse

Il n'y a pas de « biais d'indication » unique

- Un traitement a
 - un effet thérapeutique attendu
 - des effets collatéraux (attendus et inattendus)
 - une ou des indications générales (ex: AMM)
 - des contre-indications (→ 'confounding by contra-indication')
 - des indications subtiles (→ 'confounding by disease severity', 'confounding by disease profile') : liées au patient, au médecin, à l'environnement

Pour chaque question, et chaque relation entre *un* outcome donné et *un type d'exposition*, les biais d'indication doivent être estimés de façon spécifique

French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults

F. Amatore,^{1,†} A.-P. Villani,^{2,†} M. Tauber,^{3,†}  M. Viguiet,^{4,5,*} B. Guillot,^{5,6} on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie)

Associate Consultant, Dermatology (Paris Saclay).

Cancer (cured)

Close collaboration with oncologist and/or multidisciplinary cancer care team.

- Prefer MTX or phototherapy (except in cases of skin cancer) or acitretin (**Grade C**).
- **Avoid** CSA (**Grade A**).

- Case-by-case decision (**Grade C**).
- The initiation of a biological agent has to be discussed with the oncologist and depends on the stage and prognosis of the tumour (**Grade C**).
- If no alternative, consider USTK or TNFi (prefer ETA or ADA) (**Grade C**).
- Not enough follow-up data for APR and anti-IL17.

Demyelinating disease

Involve a neurologist.

- Prefer MTX (**Grade C**).
- Consider phototherapy (**Grade C**).
- No data available for acitretin and CSA (be aware of the neurotoxic effects of CSA, **Expert opinion**).

- Prefer USTK (**Grade C** – longer follow-up data compared to anti-IL17).
- Consider anti-IL17 (**Grade C** – no negative effect of SEC on multiple sclerosis in phase II).
- **Avoid** TNFi (**Grade C**).
- No data available for APR.

Diabetes

- Involve a diabetologist in case of uncontrolled diabetes.
- If possible, delay treatment initiation in patients with a glycosylated haemoglobin >8%.

- Prefer phototherapy (**Grade C**).
- Consider acitretin (**Grade C**) except in patients with dyslipidaemia.
- Consider MTX in case of phototherapy and acitretin contraindications (**Grade B**). Apply caution because of the increased risk of infection and hepatic fibrosis.
- **Avoid** CSA (**Grade B**).

- Prefer biological agents with a short half-life or those with fewer associations with an increased infectious risk (**Avoid** INFLI) (**Expert opinion**).
- Refer to major cardiovascular risk section below.
- Not enough data but no negative feedback for anti-IL17 and APR.

Association Between Biologic Therapies for Chronic Plaque Psoriasis and Cardiovascular Events

A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Caitriona Ryan, MB, BAO, BCh

JAMA

« We remain concerned about the MACE rate of 1.33 per 100 patient-years (95% CI, 0.43-3.10) in the placebo-controlled phase »

	Anti-TNF vs placebo	Anti-IL12/23 vs placebo
Nombre d'ECVG	1 vs 1	10 vs 0
Nombre de patients	3858 vs 1812	3179 vs 1474

Y-a-t-il plus d'événement cardio-vasculaires chez les patients sous ustekinumab ?

Incidence des événements cardiovasculaires « en vie réelle »

- Patients sous ustekinumab en première biothérapie
- Patients sous adalimumab en première biothérapie

MAIS.... Biais de contre-indication (biais de sélection) ? Patients écartés de la prescription d'ustekinumab en raison de leur risque cardio-vasculaire ?

- De quelle variables cardio-vasculaires disposez-vous dans l'étude pour vérifier la comparaison des 2 groupes ?
- Dans quel sens agira le biais ?

Devant une biothérapie en perte d'efficacité chez un patient... Optimisation ou Switch ?

- Dans Psobioteq : comparer l'effet de l'optimisation vs switch

Mais

- Quelles indications de l'optimisation vs Switch ? « indications subtiles »...
- Y-a-t-il des conditions de comparabilité ? (par ex : des attitudes systématiques dans certains centres)

Essais randomisés vs études observationnelles en vie réelle

- Garcia Doval et al. JAMA Dermatol ; Masson-Regnault et al. JEADV *in press*; *etc.* : les patients de la « vie réelle » ont un profil différent de ceux des essais
- Les biais d'indication peuvent limiter l'interprétation des effets des traitements dans les études observationnelles
- → essais randomisés en vie réelle : essais *pragmatiques*++

Biais d'indication

- Pour comparer l'effet de traitements dans des études observationnelles, les biais d'indication doivent **toujours** être discutés:
 - De façon spécifique pour la question posée et les conditions de l'étude
 - Avant l'étude
 - Pendant l'analyse et la modélisation statistique
 - Après les résultats (biais de sélection, biais de confusion résiduel)
- La pertinence de l'analyse dépend de la qualité du dialogue entre le clinicien et l'épidémiologiste

Merci de votre attention