

Les approches de l'évaluation de l'effet causal appliquées sur les données observationnelles

Version 1.0, 24 juin 2019

Salah Ghabri

Haute Autorité de Santé

Plan de la présentation

- Analyse de l'effet causal : ce qu'il faut retenir
- L'effet causal n'est pas toujours étudié via le schéma expérimental aléatoire
- Comment évaluer l'effet causal : les biais d'une étude observationnelle
- Comment évaluer l'effet causal : les scénarios de biais ?
- Quelles sont les approches permettant d'atténuer les biais?
- L'approche des scores de propension
- L'approche des variables instrumentales
- L'approche de la double différence
- Conclusion

Analyse de l'effet causal : ce qu'il faut savoir

- **Problématique émergente juste après la crise économique de 1929**
 - Commission Cowles (1930) : naissance de l'économétrie
 - améliorer les outils empiriques permettant d'analyser l'effet causal des phénomènes économiques sur les résultats économiques
 - 4 prix Nobel d'économie: R. Frish (1932), C. Granger (1969), J. Heckman (1978), A. Deaton (2015)
- **Problématique en sciences médicales sujette à des développements depuis 1930**
 - Tentatives sans formulations : I. Fisher (1935) et J. Neyman (1933)
 - Les années 1940, l'essai thérapeutique contrôlé a été appliqué pour évaluer des traitements
 - En 1973, Rubin propose un modèle causal → pour un même individu, il existe plusieurs résultats hypothétiques selon son exposition à un traitement étudié.

Une évaluation d'un effet causal permet d'identifier un bénéfice atteint (ou attendu) pour un individu. Ce bénéfice peut être attribué à un traitement ou un programme de santé

Effet causal : ce qu'il faut savoir

- La corrélation ne traduit pas une relation causale
- Hypothèse: toutes choses égales par ailleurs
- Elaboration d'un rationnel/schéma causal
- Approches:
 - Approches expérimentales et quasi-expérimentales:** Programmes et technologies de santé
 - Approche structurelles : Analyse économique, psychologie , sociologie
 - Approche des séries temporelles: finance, météorologie

Question fondamentale de l'évaluation

- Quel est l'impact (ou l'effet causal) d'un programme (ou traitement) sur un résultat donné ?

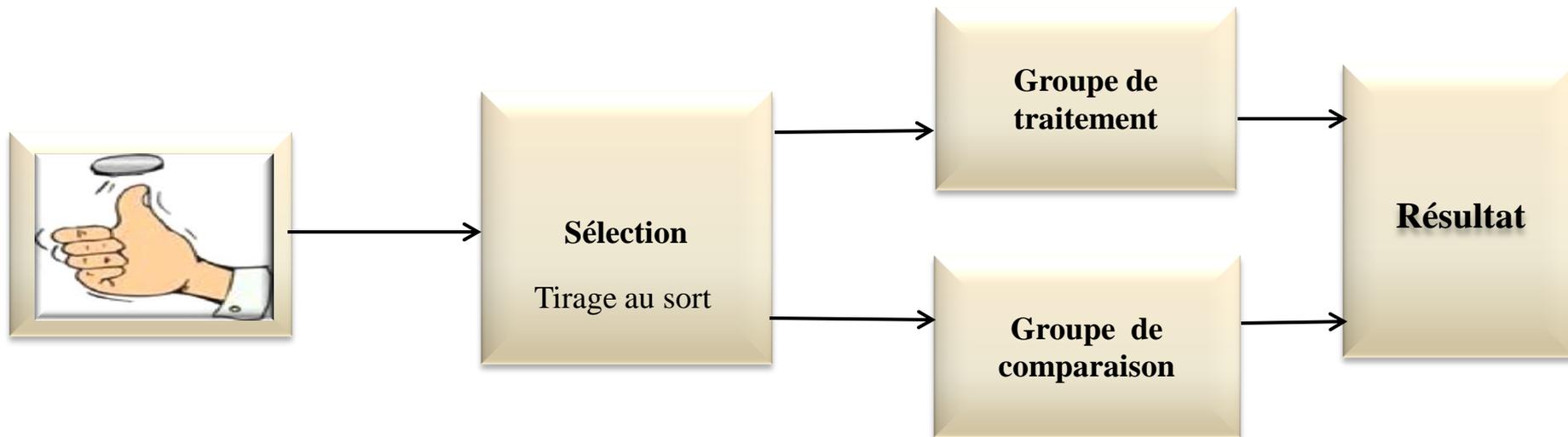
Effet causal : ce qu'il faut savoir

- La réponse à la question fondamentale de l'évaluation d'impact (effet causal), à savoir *quel est l'impact ou l'effet causal d'un traitement T sur un résultat Y*, est donnée par
$$d = (Y | T = 1) - (Y | T = 0).$$
- **L'effet causal d d'un traitement (T) sur un résultat (Y) est la différence entre le résultat (Y) obtenu avec le traitement (T = 1) et le même résultat (Y) obtenu sans traitement (T = 0).**

Le schéma expérimental aléatoire et contrôlé est le contexte idéal pour analyser l'effet de causalité d'un (programme) traitement sur un résultat de santé étudié

Effet causal : ce qu'il faut savoir

Schéma idéal pour analyser l'effet causal du traitement



- ➔ La randomisation permet d'équilibrer les variables observées et non observées entre les deux bras → **différences aléatoires**
- ➔ Risque faible de biais de sélection: perdus de vue (non réponse, observance...)

L'effet causal n'est pas toujours étudié via le schéma expérimental aléatoire

- Le schéma expérimental aléatoire et contrôlé n'est pas toujours facile à implémenter
 1. **Contraintes éthiques** : impact du tabac sur le cancer
 2. **Contraintes de faisabilité** : impact des nouvelles innovations numériques sur l'amélioration des pratiques de prise en charge
 3. **Les contraintes de coûts**

Réalisation des études non randomisées → études observationnelles (en vie réelle)

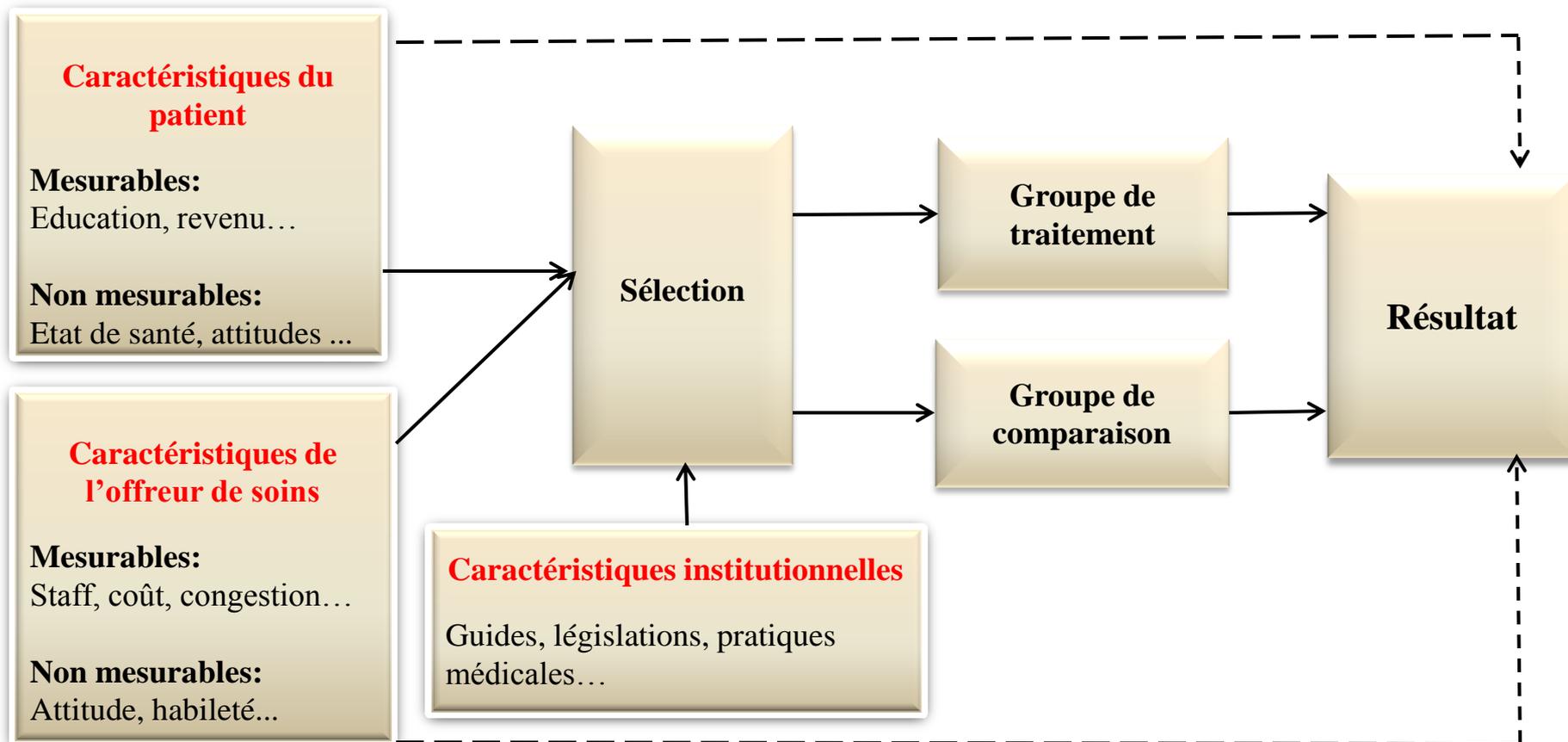
Problèmes des études observationnelles :
Comparabilité des groupes, biais de sélection, biais de confusion et biais de mesure

Difficulté d'estimation de l'effet causal (cf. figures)

Quelles solutions ?

Comment évaluer l'effet causal : les biais d'une étude observationnelle

Design d'une étude observationnelle

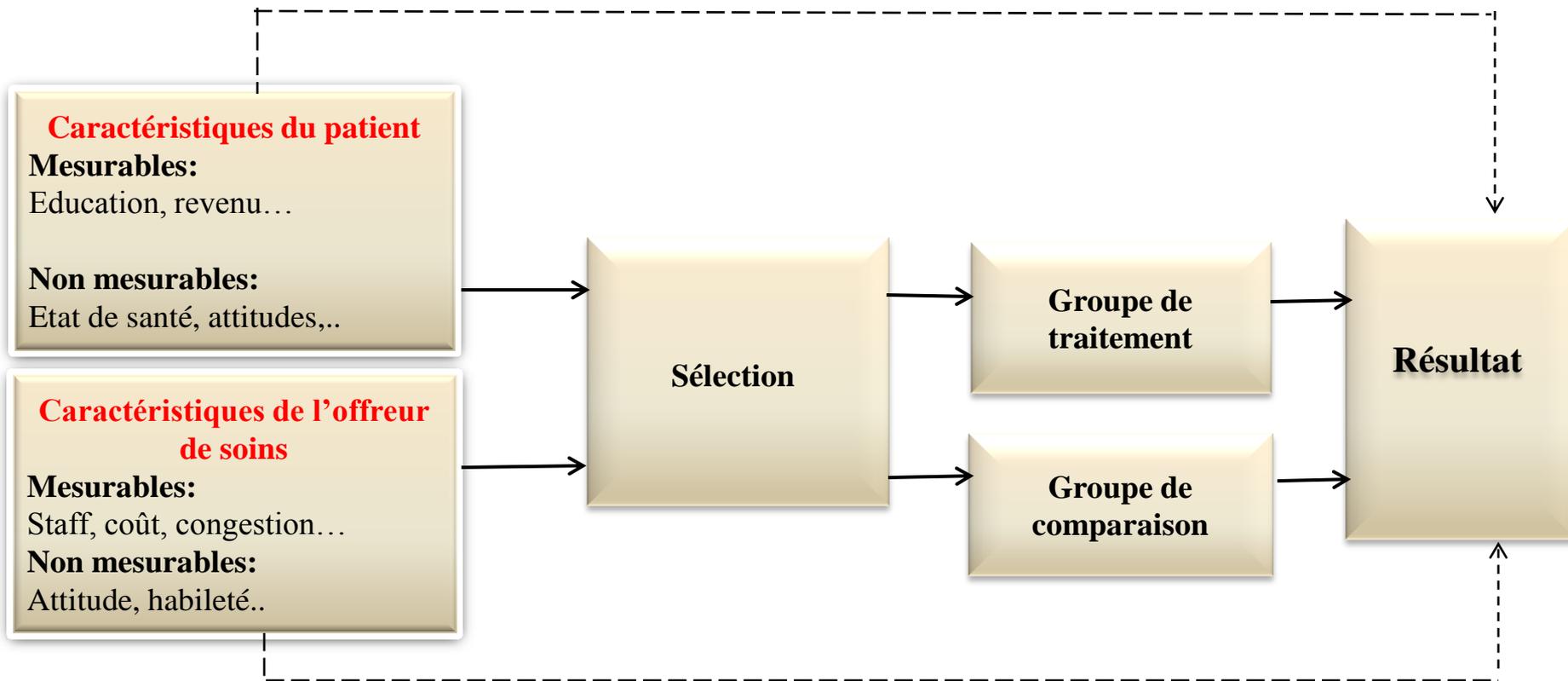


Variables de confusion (mesurables/ non mesurables) corrélées avec:

- La sélection du traitement
- Résultat /maladie

Comment évaluer l'effet causal : les scénarios de biais

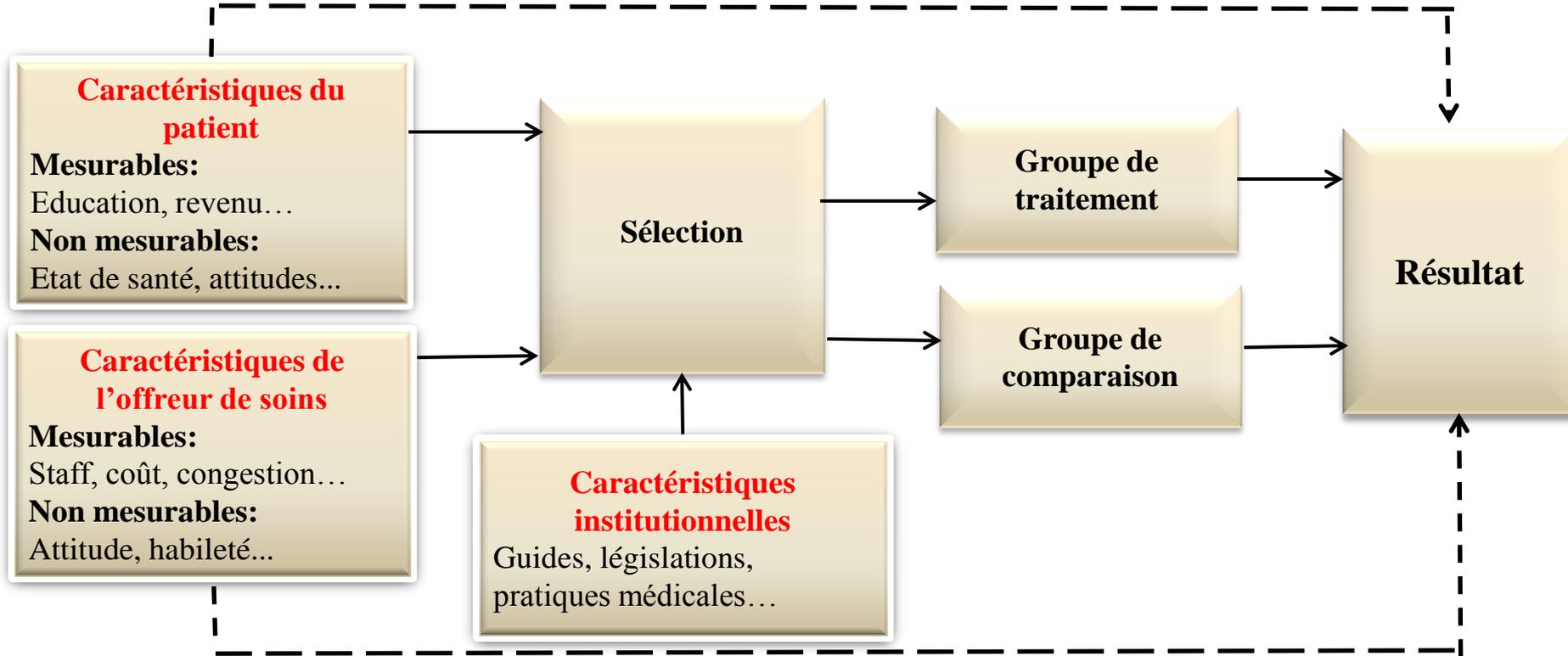
Scénario 1: Design avec collection «quasi-complète» des variables mesurables



- ❑ Risque faible de variables non mesurables qui affecte la sélection et le résultat
- ❑ Atténuer les biais par:
 - Les techniques standards (régressions multivariées)
 - Les approches des scores de propension

Comment évaluer l'effet causal : les scénarios de biais

Scénario 2: Etude avec variables non mesurables et base de données volumineuse



❑ **Problème:** Les variables non mesurables affectent le traitement et le résultat

❑ **Solution:**

- Recherche d'une variable « **instrument** » affectant la sélection et non le résultat



- Neutraliser une variation du traitement corrélée avec les variables non mesurables

Quelles sont les approches permettant d'atténuer les biais?

❑ La notion de contre factuel : notion fondamentale

- Le contrefactuel est une estimation de ce qu'aurait été le résultat (Y) pour un bénéficiaire du programme (traitement) en l'absence du programme (traitement).
- **Comparer chaque personne qui bénéficie de l'intervention avec un non bénéficiaire dont les caractéristiques sont similaires**

❑ Les approches appliquées sur les bases de données en vie réelle :

- Les données Médico-administratives
- Les registres
- Les cohortes cliniques
-

❑ Les approches utilisées

- La méthode des scores de propension (+++)
- La méthode des variables instrumentales
- La méthode de la double différence
- Régression avec discontinuité

L'approche des scores de propension

Définition

- Un score de propension **est la probabilité pour un individu** de recevoir une intervention conditionnellement à un ensemble de ses caractéristiques

$\Pr (Tr = 1 / X_1, X_2, \dots, X_n)$

- Dans le cadre d'un schéma d'étude expérimentale, le score de propension est connu et égal à 1/2
 - Dans le cadre d'une étude observationnelle, il varie d'un patient à l'autre
 - **Estimation du score de propension par la régression logistique**
- X_i : caractéristiques patients, $Tr_i = 1$: bénéficiaire de l'intervention; $Tr_i = 0$: non bénéficiaire de l'intervention

$$\text{Log} \frac{\Pr(Tr_i=1 | x_i)}{1 - \Pr(Tr_i=1 | x_i)} = \text{Log} \frac{e^{x_i}}{1 - e^{x_i}} = \alpha_0 + \alpha_1 X_{i,1} + \dots + \alpha_n X_{i,n}$$

$Tr_i = 1$: Intervention
 $Tr_i = 0$: Comparateur

X_i : caractéristiques
initiales patients

- **Autres méthodes** : Modèle probit, analyse discriminante, réseau de neurones

L'approche des scores de propension

- **Choix des variables:**
 - Les variables à l'inclusion
 - facteurs de confusion potentiels
 - Variables liées au traitement
 - Variables liées au critère d'évaluation
- **Stratégie de sélection des variables est fonction de l'effectif et du type d'ajustement effectué**

L'approche des scores de propension

Quelles sont les étapes de l'approche des scores de propension ?

1. **Identifier** une population globale définie dans une base de données
2. **Sélectionner** une population d'étude selon la question de l'évaluation
3. **Calculer** la probabilité de recevoir un traitement selon les caractéristiques du sujet => **calcul d'un score de propension**
4. **Créer** des groupes comparables à l'aide d'un **appariement**
 1. des algorithmes disponibles dans la littérature
 2. Ou stratification des sujets à partir du score estimé (utilisation des quintiles)
5. **Évaluer l'effet traitement du traitement**
 - a) Analyse univariée: ajuster le critère de résultat (.i.e. mortalité) sur le groupe de traitement
 - b) Analyse multivariée : ajuster le critère principal sur le groupe de traitement et les covariables
 - c) Stratification : calcul de l'effet de traitement dans chaque strate et toutes les strates
 - d) Pondération inverse sur le score de propension (IPTW) : traitements évoluant au cours du temps

L'approche des scores de propension

Exemple (Gum et al, 2001)

L'utilisation de l'Aspirine est elle associée, à long terme, à une réduction de la mortalité pour les patients souffrant d'une maladie coronarienne connue ou suspectée ?

- Données en vie réelle: cohorte de données médicales américaines - 6174 patients

ORIGINAL CONTRIBUTION

Aspirin Use and All-Cause Mortality Among Patients Being Evaluated for Known or Suspected Coronary Artery Disease: A Propensity Analysis

Patricia A. Gum, MD
Maran Thamilarasan, MD
Juniko Watanabe, MD
Eugene H. Blackstone, MD
Michael S. Lauer, MD

Context Although aspirin has been shown to reduce cardiovascular morbidity and short-term mortality following acute myocardial infarction, the association between its use and long-term all-cause mortality has not been well defined.

Objectives To determine whether aspirin is associated with a mortality benefit in stable patients with known or suspected coronary disease and to identify patient characteristics that predict the maximum absolute mortality benefit from aspirin.

Design and Setting Prospective, nonrandomized, observational cohort study conducted between 1990 and 1998 at an academic medical institution, with a median follow-up of 3.1 years.

Patients Of 6174 consecutive adults undergoing stress echocardiography for evaluation of known or suspected coronary disease, 2310 (37%) were taking aspirin. Patients with significant valvular disease or documented contraindication to aspirin use, including peptic ulcer disease, renal insufficiency, and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, were excluded.

Main Outcome Measure All-cause mortality according to aspirin use.

Results During 3.1 years of follow-up, 276 patients (4.5%) died. In a simple univariable analysis, there was no association between aspirin use and mortality (4.5% vs 4.5%). However, after adjustment for age, sex, standard cardiovascular risk factors, use of other medications, coronary disease history, ejection fraction, exercise capacity, heart rate recovery, and echocardiographic ischemia, aspirin use was associated with reduced mortality (hazard ratio [HR], 0.67; 95% confidence interval [CI], 0.51-0.87; $P = .002$). In further analysis using matching by propensity score, 1351 patients who were taking aspirin were at lower risk for death than 1351 patients not using aspirin (4% vs 8%, respectively; HR, 0.53; 95% CI, 0.38-0.74; $P = .002$). After adjusting for the propensity for using aspirin, as well as other possible confounders and interactions, aspirin use remained associated with a lower risk for death (adjusted HR, 0.56; 95% CI, 0.40-0.78; $P < .001$). The patient characteristics associated with the most aspirin-related reductions in mortality were older age, known coronary artery disease, and impaired exercise capacity.

Conclusion Aspirin use among patients undergoing stress echocardiography was independently associated with reduced long-term all-cause mortality, particularly among older patients, those with known coronary artery disease, and those with impaired exercise capacity.

JAMA. 2001;286:1167-1174 www.jama.com

L'approche des scores de propension

Avantages/ limites

- Permet d'obtenir deux groupes comparables en terme de caractéristiques définies *a priori*
- Inclure toutes les variables disponibles dans le calcul du score de propension
- De grands échantillons sont requis
- Un biais *caché* peut subsister car l'appariement est basé uniquement sur les variables observées

L'élaboration d'un protocole d'analyse est indispensable

L'approche des variables instrumentales (VI)

- Le contrôle du biais **des variables non mesurées** ne peut pas être réalisé par l'approche des scores de propension.
- L'approche des variables instrumentale (VI) permet d'atténuer ce type de biais
- **Un instrument est une variable très corrélée au traitement, non corrélée aux caractéristiques de santé des patients, et liée au résultat exclusivement via le traitement.**
- **A la façon d'un design quasi-randomisé**, un instrument pertinent offre une source de variation aléatoire permettant d'identifier un effet causal.
- **Un rationnel doit justifier le choix de la (des) variable instrumentale(s) et décrire le schéma à l'aide duquel on identifie un effet causal**

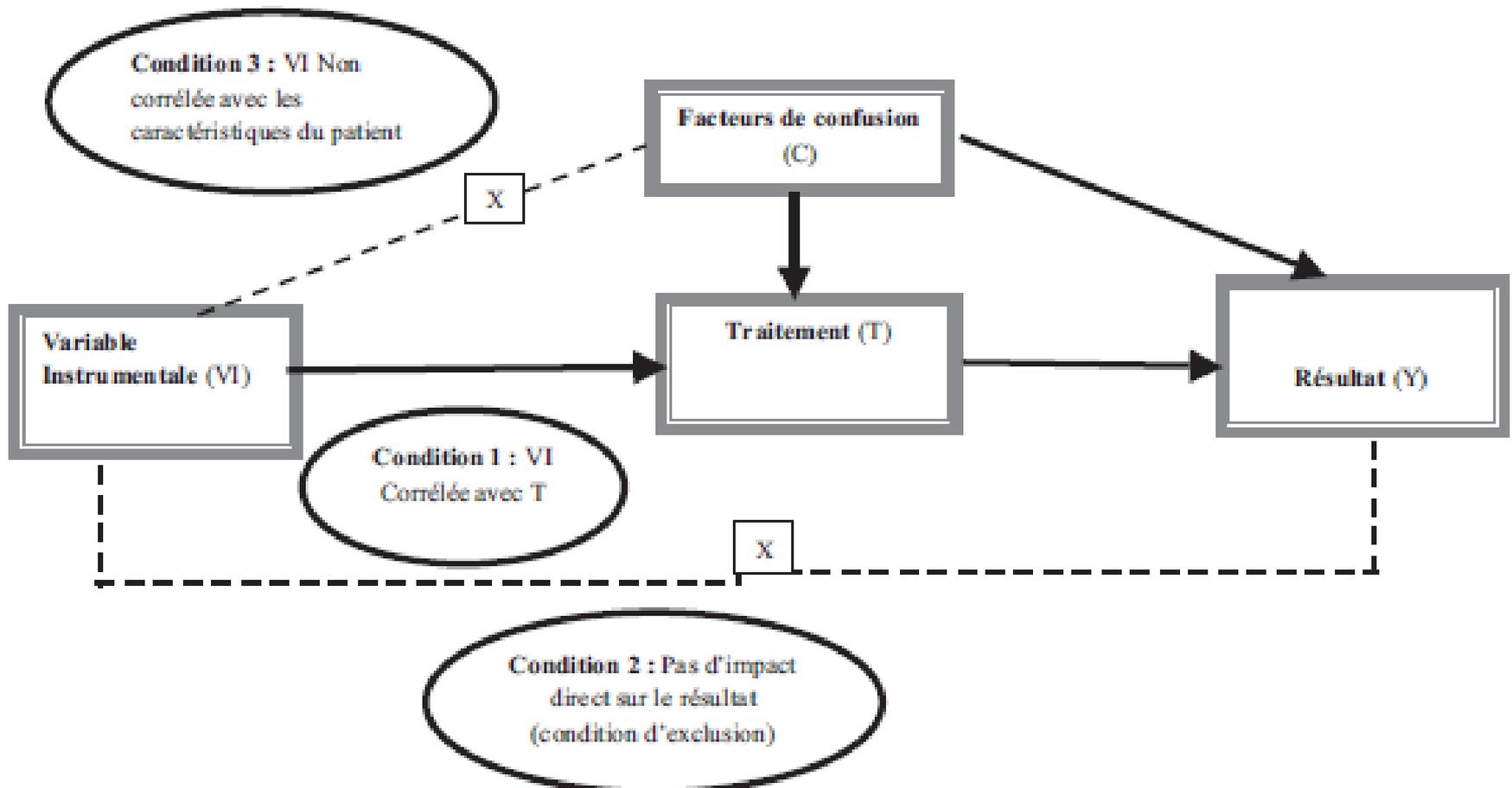
L'approche des variables instrumentales (VI)

L'instrument → « la perle rare » ou « la variable magique »

Salah Ghabri, Robert Launois

381

Figure 2 : Principe d'une Variable Instrumentale



L'approche des variables instrumentales

Tableau I : Exemples de catégories, dimensions et type d'instruments

Catégorie	Dimension	Type de variables	Exemple d'étude
Accessibilité du service de soins	Géographique	Distance par rapport au domicile du patient	Étude : Effet du cathétérisme cardiaque sur la mortalité [7] Traitement: Cathétérisme cardiaque (oui/non) Variable instrumentale : Hôpital le plus proche du domicile du patient
Variation des pratiques ou interventions	Régionale : Offreurs de soins Établissement médecins	Fréquence régionale de l'utilisation d'un traitement (ou intervention)	Étude : Efficacité d'un traitement anti androgénique versus traitement conservateur en cas de cancer localisé de la prostate chez des hommes âgés d'au moins 66 ans [37] Traitement : Traitement anti-androgénique vs. traitement conservateur Variable instrumentale : Fréquence des traitements anti-androgénique par région
Préférences de l'offreur de soins	Médecin	Préférences du médecin (dernière prescription du médecin d'un traitement)	Étude : Effet des AINS anti-COX2 sélectifs sur les complications gastro-intestinales [9,10] Traitement : AINS anti-COX2 sélectifs vs. AINS non sélectifs Variable instrumentale: Prescription d'AINS du dernier patient reçu par le médecin
Temps de prescription (ou d'admission pour une intervention)	Temporelle : Jour, mois, année...	1. Jour de la semaine d'admission à l'hôpital 2. Date relative à une décision réglementaire sur la prescription d'un traitement médical	Étude : Efficacité de l'oxaliplatine vs. 5-FU dans la réduction de la mortalité [38] Traitement : oxaliplatine vs. 5-FU Variable instrumentale : Périodes avant et après la date de l'approbation par la FDA approbation d'oxaliplatine
Caractéristiques des patients	Individuelle-patient Caractéristiques du	Coût de traitement à la charge du patient	Étude : Effet de l'adhérence au traitement sur l'hospitalisation des patients souffrant

Exemple (Ghabri & Launois, 2014)

- Analyse critique de la sécurité comparative des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en vie réelle
- Cohorte de 49 919 patients âgés de 65 ans ou plus (Medicare-Pennsylvanie-États-Unis)
- Variable instrumentale: préférences du médecin

Article original / Original Article

Journal de Gestion et d'Économie Médicales
2014, Vol. 32, n° 5-6, 371-388

Évaluation quasi-expérimentale des interventions médicales : méthode des variables instrumentales

SALAH GHABRI¹, ROBERT LAUNOIS²

¹ Service d'Évaluation Économique et de Santé Publique (SEESP), Haute Autorité de Santé

² Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé (REES), 28 Rue d'Assas, 75006 Paris

Correspondance :

Salah Ghabri, Haute Autorité de Santé, 2 Avenue du Stade de France,
93218 Saint-Denis La Plaine Saint Denis
E_mail : s.ghabri@has-sante.fr

L'approche des variables instrumentales

Avantages/ limites

- L'approche VI est récemment utilisée dans les évaluations de l'effet causal de l'efficacité comparative des traitements dans des conditions de vie réelle.
- Elle permet d'atténuer le biais induit par les variables non mesurées (sélection, confusion par indication...)
- L'approche VI est très exigeante au niveau de ses hypothèses.
- Dans la pratique, il n'est pas toujours facile de trouver un instrument très corrélé au traitement, et qui garantit la condition d'exclusion. **Il est fortement conseillé d'abandonner cette méthode si l'instrument est peu corrélé au traitement**

L'approche de la double différence (DD)

Définition

La DD permet de comparer **les différences** de résultats entre le groupe de traitement et le groupe de comparaison **qui sont invariables dans le temps**.

Etapes de l'approche de la double différence

- La DD estime l'impact estimé selon la formule suivante :
 1. Calculer la différence de résultat (Y) entre la situation avant et après pour le groupe de traitement 1 ($B1 - A1$).
 2. Calculer la différence de résultat (Y) entre la situation avant et après pour le groupe de comparaison 2 ($D2 - C2$).
 3. Calculer la différence entre la différence de résultats pour le groupe de traitement ($B - A$) et la différence pour le groupe de comparaison ($D - C$)

$$DD = (B1 - A1) - (D2 - C2).$$

La double différence est l'estimation d'impact.

L'approche de la double différence

Avantages/limites

- La méthode de la DD est une technique d'utilisation facile
- Elle permet de tenir compte des différences entre le groupe de traitement et le groupe de comparaison **qui sont invariables dans le temps**
- Elle ne permet pas d'éliminer les différences entre ces deux groupes qui changent au cours du temps
- Appliquée sans appariement, la méthode de la DD est **généralement moins solide** que les méthodes de sélection aléatoire (assignation aléatoire, offre aléatoire et promotion aléatoire).

L'approche de la double différence

Exemple (Sutto, 2012)

- Projet pilote “Bonus à la performance hospitalière en Angleterre ”
- Région Nord ouest -2008
- Mesure de l'effet du projet pilote sur l'amélioration des qualités de soins,
- 28 indicateurs de qualité clinique, données hospitalières (6,8 million de patients)

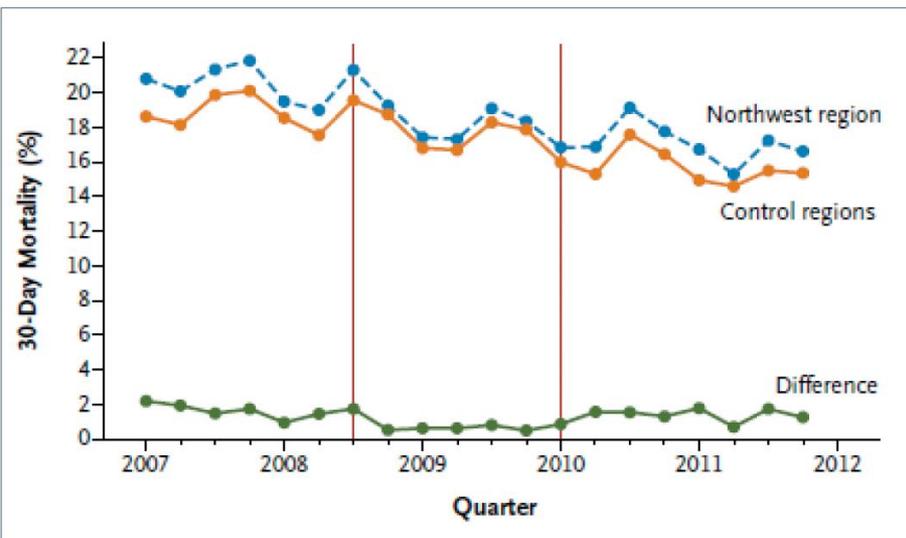


Figure 2. In-Hospital Mortality at 30 Days for Conditions Linked to Incentives. The vertical line at the left indicates the start of the short-term period (months 1 through 18 of the program), and the vertical line at the right indicates the start of the long-term period (months 19 through 42 of the program).

Kristensen et al 2014. NEJM

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SPECIAL ARTICLE

Reduced Mortality with Hospital Pay for Performance in England

Matt Sutton, Ph.D., Silviya Nikolova, Ph.D., Ruth Boaden, Ph.D., Helen Lester, M.D., Ruth McDonald, Ph.D., and Martin Roland, D.M.

ABSTRACT

BACKGROUND

Pay-for-performance programs are being adopted internationally despite little evidence that they improve patient outcomes. In 2008, a program called Advancing Quality, based on the Hospital Quality Incentive Demonstration in the United States, was introduced in all National Health Service (NHS) hospitals in the north-west region of England (population, 6.8 million).

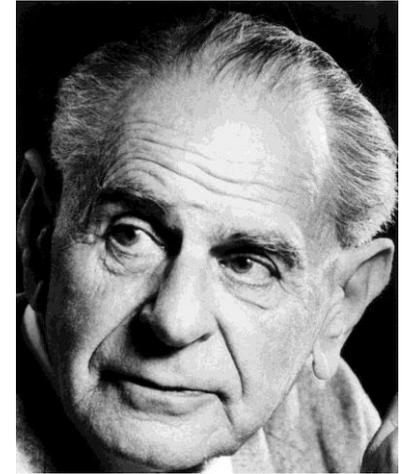
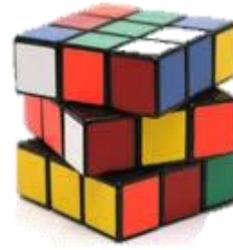
Conclusion générale

- ❑ Différentes approches d'évaluation de l'effet causal peuvent être utilisées pour analyser **les données en vie réelle**
- ❑ Ces approches **atténuent** les biais mais ne les **éliminent** pas
- ❑ Leur niveau de preuve est souvent **plus faible** que celui des schémas expérimentaux aléatoires et contrôlés
- ❑ Chaque méthode présente des **avantages et des inconvénients spécifiques à ces hypothèses**
- ❑ On choisit la méthode «**pragmatique**» en **fonction de la question de l'évaluation et des données disponibles**
- ❑ l'utilisation de ces approches doit **faire l'objet d'un protocole validé** par des experts méthodologiques

Opter pour un choix pragmatique et approprié aux données disponibles ?



“Essentially, all models are wrong, but some are useful“
George E. P. BOX



“Whenever a theory appears to you as the only possible one, take this as a sign that you have neither understood the theory nor the problem which it was intended to solve.”

Karl R. Popper





Merci de votre écoute