

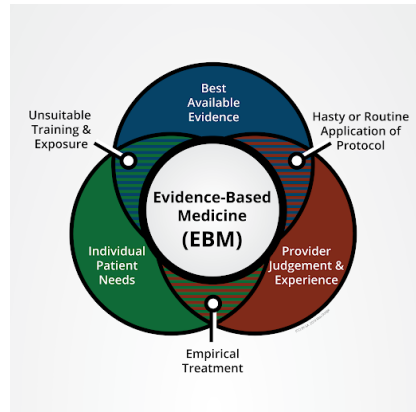
Une introduction pratique à la statistique bayésienne



Dre Maël Barthoulot, MD, MPH
Médecin cheffe de clinique
Dr Cyril Jaksic
Statisticien

Direction médicale et qualité
Service d'épidémiologie clinique
Unité d'appui méthodologique
Centre de recherche clinique
HUG/UNIGE

Introduction



Evidence-based medicine et lecture critique d'article ++

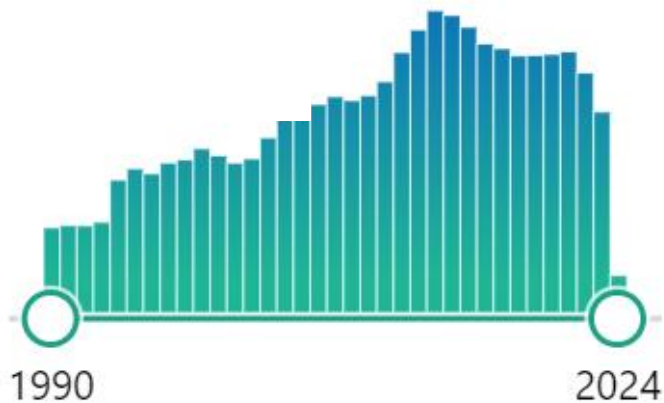
De nombreuses méthodes, besoin de formation et d'outils adaptés 😊

Publications en bayésien : c'est fréquent ?



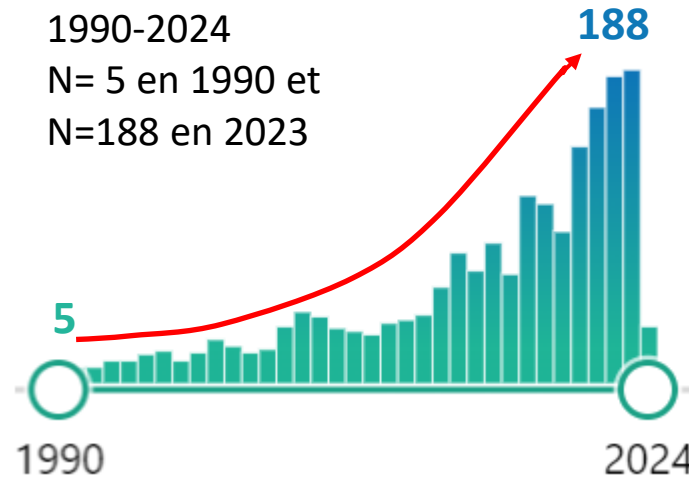
N= 877 670

Clinical trials or RCT
1990-2024



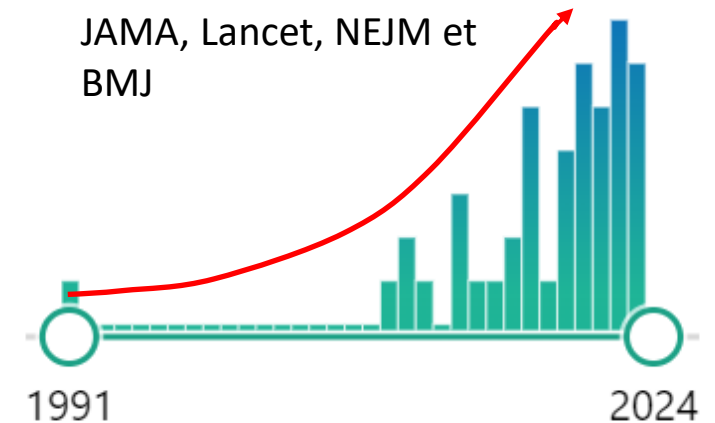
N=1 569 → 2‰

Title/abstract «Bayesian»
Clinical trials or RCT
1990-2024
N= 5 en 1990 et
N=188 en 2023

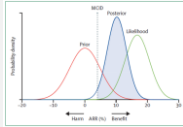


N=43

Title/abstract «Bayesian»
Clinical trials or RCT
1990-2024
JAMA, Lancet, NEJM et
BMJ



Objectifs du topo



1. INTRODUIRE LES CONCEPTS DE BASE

Notions de paramètres, lois de distribution a priori et posteriori...



2. COMPARER LES APPROCHES FRÉQUENTISTE ET BAYÉSIENNE

Discussion autour des résultats de l'essai clinique EXCEL analysés en fréquentiste puis en bayésien



3. SAVOIR INTERPRETER LES RESULTATS

Lecture critique d'un essai clinique étudiant l'effet de la mise en hypothermie des nouveau-nés atteints d'encéphalopathie hypoxique-ischémique

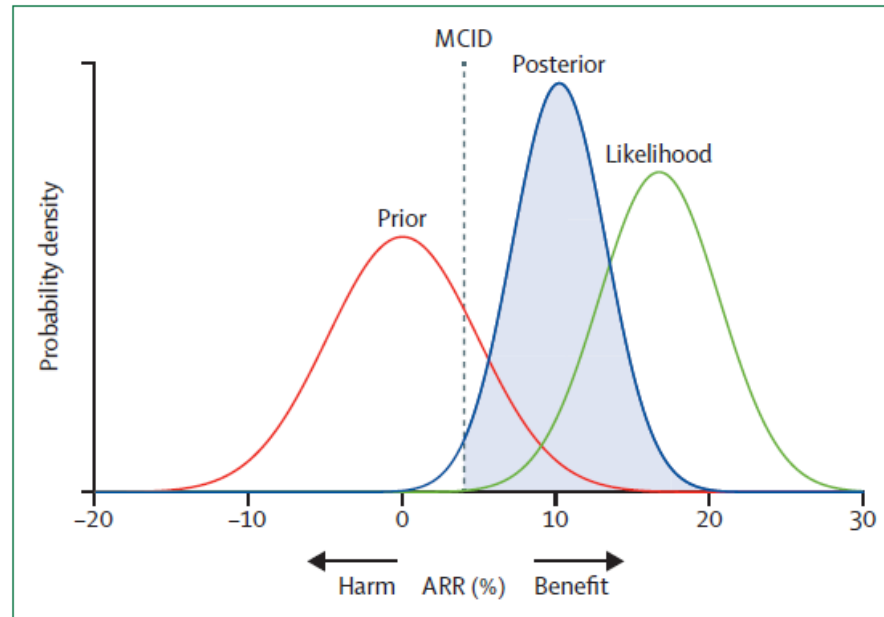


Figure 1: Example plot of prior, likelihood, and posterior distribution using the PROSEVA trial of prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome³⁷

1. LES CONCEPTS DE BASE

Notions de paramètres

Lois de distribution a priori et posteriori...

Cadre conceptuel

On s'intéresse généralement à une **différence** de moyennes ou de risques entre deux groupes.

Hypothèse alterne (H_1) la **différence** est différente de zéro
Hypothèse nulle (H_0) la **différence** est égale à zéro

paramètre = la vraie différence dans la population d'intérêt

On récolte des données (étude) dans un échantillon pour estimer ce paramètre et tester nos hypothèses.

Cadre conceptuel

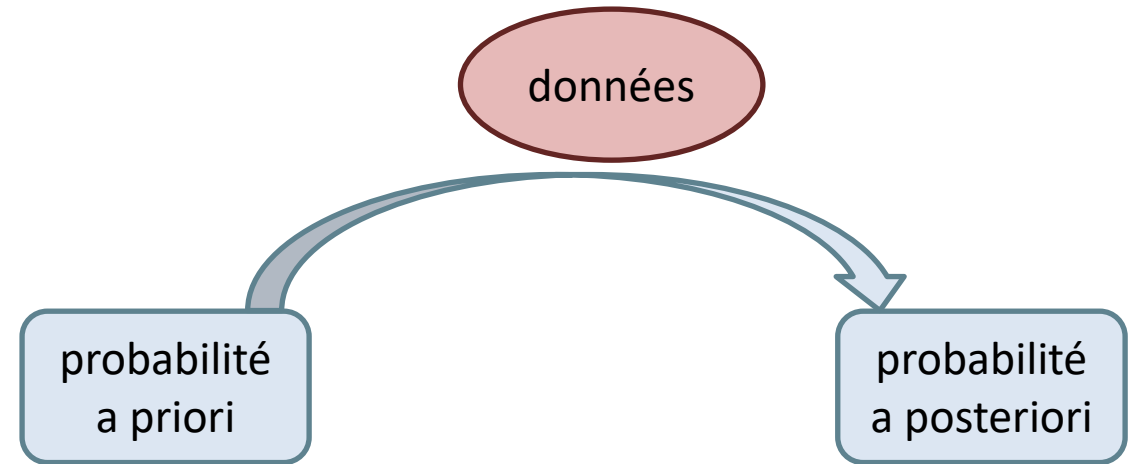
Fréquentiste

On s'intéresse à la probabilité de nos données (ou plus extrême) si H_0 était vraie.



Bayésien

On s'intéresse à la probabilité de chacune des deux hypothèses H_1 et H_0 .



Approche fréquentiste

fréquentiste

hypothèse



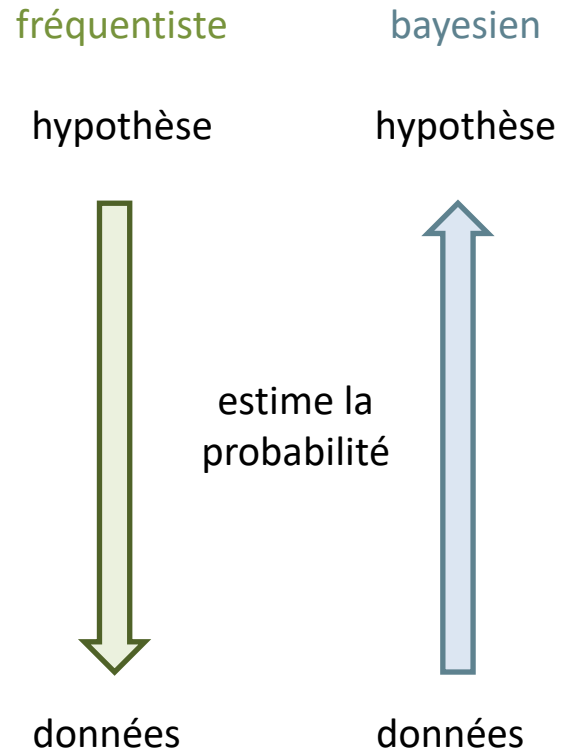
estime la
probabilité

données

En fréquentiste, il est absurde de se demander quelle est la probabilité que notre hypothèse soit juste ou fausse. En réalité, elle est soit vraie soit fausse.

On fixe une hypothèse (H_0) et regarde la probabilité d'observer nos données (ou plus extrême).

Approche bayésienne



En bayésien, il est absurde de calculer la probabilité d'obtenir nos données (ou plus extrêmes) en s'imaginant une réalité particulière. La seule certitude que l'on a sont nos données.

À partir des données, on calcule la probabilité qu'une hypothèse soit vraie.

Deux approches différentes pour l'analyse des données

Fréquentiste

Fréquence d'un évènement observé lors d'une expérience

Connaissance a priori



Expérience

N°	Face
1	0
2	0
3	1
4	1
5	0
6	1
7	1
8	0
9	1
10	1



6/10

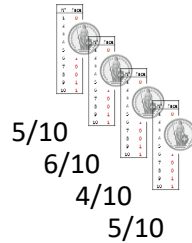
Inférence

Sur la base de cette expérience, on pense que la probabilité d'avoir face est de 60%
le paramètre se situe entre 26 et 88%

Bayésien

D'après le théorème de Bayes

Expériences antérieures similaires



N°	Face
1	0
2	0
3	1
4	1
5	0
6	1
7	1
8	0
9	1
10	1



6/10

Sur la base de nos connaissances a priori et de cette expérience, on pense que la probabilité d'avoir face est de 52%
le paramètre se situe entre 37 et 67%

Une équation exprimant la relation entre la probabilité a priori, la vraisemblance des données observées et la probabilité a posteriori.

Cas du test diagnostique

Exemple

Une de vos amies vient de passer une mammographie et elle vous annonce qu'une anomalie a été détectée.

Dans son esprit à elle: MAMMOGRAPHIE + = CANCER.

Devez-vous lui dire qu'elle présente un cancer?

Non! Pour lui répondre: **Théorème de Bayes!**

Il faut bien sûr prendre en compte **la prévalence de la maladie dans la population**

Cas du test diagnostique

	cancer	pas cancer
mammographie+	950	20
mammographie-	50	980
	sensibilité 0.95	spécificité 0.98

H_1 : elle a un cancer

H_0 : elle n'a pas de cancer

prévalence = 1%

On obtient un test positif. Que conclure?

Fréquentiste

Si H_0 était vraie, la probabilité d'avoir un test positif serait extrêmement faible (0.020), on rejette H_0 .

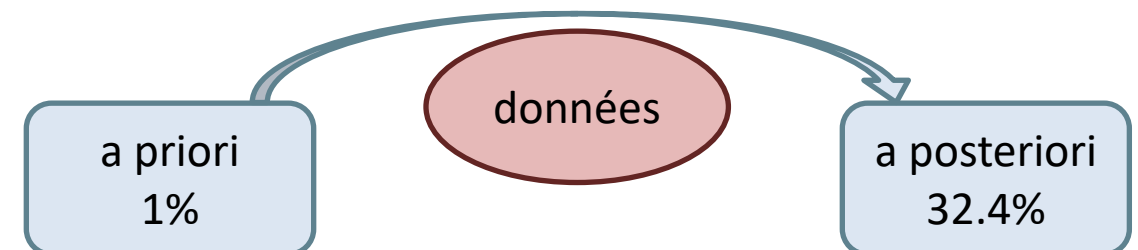
Conclut par un rejet (oui/non) de H_0 .



Bayésien

Le test permet de mettre à jour la probabilité a priori. Probabilité d'avoir un cancer...

Conclut par une force d'évidence en faveur d'une hypothèse.





Approche fréquentiste

Il y a un **risque d'erreur** dans cette prise de décision.

Il est donc important de contrôler au maximum ces risques.

On va tenter de contrôler les propriétés des tests statistiques en fixant le taux d'erreur de:

- Rejeter H_0 alors qu'elle est vraie \rightarrow à 5% (seuil alpha)
- Ne pas rejeter H_0 alors qu'elle est fautive \rightarrow 10%-20% (1-puissance)

		Population (réalité)	
		H_0 vraie Pas d'effet 	H_0 fautive Effet 
Échantillon (étude)	H_0 rejetée Effet	Erreur α de type 1 FP	VP
	H_0 non rejetée Pas d'effet	VN	Erreur β de type 2 FN

→ Probabilité de rejeter H_0 alors que H_0 est vraie

→ Probabilité de ne pas rejeter H_0 alors que H_0 est fautive



2. COMPARER LES APPROCHES FRÉQUENTISTE ET BAYÉSIENNE

Discussion autour des résultats de l'essai clinique EXCEL

ORIGINAL ARTICLE

Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease

G.W. Stone, A.P. Kappetein, J.F. Sabik, S.J. Pocock, M.-C. Morice, J. Puskas, D.E. Kandzari, D. Karpaliotis, W.M. Brown III, N.J. Lembo, A. Banning, B. Merkely, F. Horkay, P.W. Boonstra, A.J. van Boven, I. Ungi, G. Bogáts, S. Mansour, N. Noiseux, M. Sabaté, J. Pomar, M. Hickey, A. Gershlick, P.E. Buszman, A. Bochenek, E. Schampaert, P. Pagé, R. Modolo, J. Gregson, C.A. Simonton, R. Mehran, I. Kosmidou, P. Généreux, A. Crowley, O. Dressler, and P.W. Serruys, for the EXCEL Trial Investigators*

The EXCEL study

RCT multicentrique
126 centres
17 pays



1'905 patients

Atteinte coronarienne principale gauche

PCI

CABG

Intervention coronarienne
percutanée

Chirurgie – Pontage
coronarien

Décès à 5 ans

Le risque de décès de personnes avec une maladie coronarienne principale gauche diffère-t-il 5 ans après une intervention coronarienne percutanée vs chirurgie de pontage?

Question de recherche

Fréquentiste

Le risque de décès de personnes avec une maladie coronarienne principale gauche **diffère-t-il** 5 ans après une intervention coronarienne percutanée vs chirurgie de pontage?

Bayésien

Quelle est la probabilité que le risque de décès de personnes avec une maladie coronarienne principale gauche diffère 5 ans après une intervention coronarienne percutanée vs chirurgie de pontage coronarien?

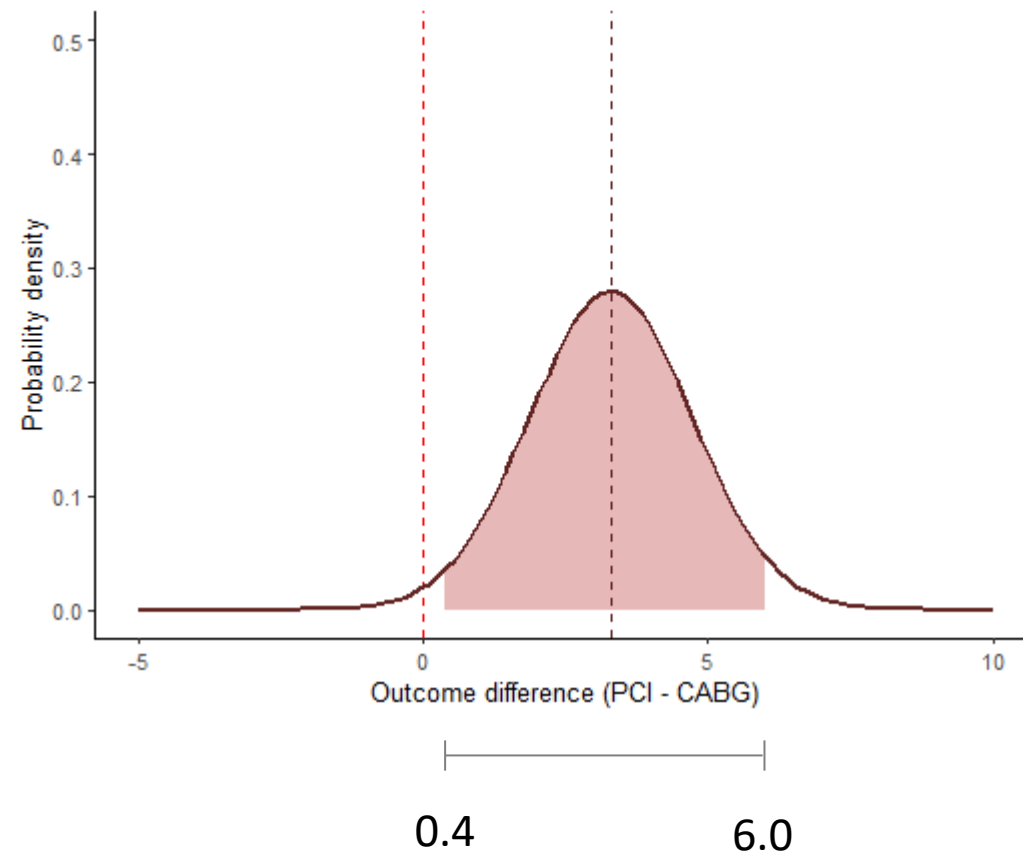
Approche fréquentiste

	PCI (n=948) n (%)	CABG (n=957) n (%)	Estimation de la différence de risque en points de pourcentage Intervalle de confiance (95%)
Décès à 5 ans	119 (13.0)	89 (9.9)	3.1 (0.2 to 6.1)

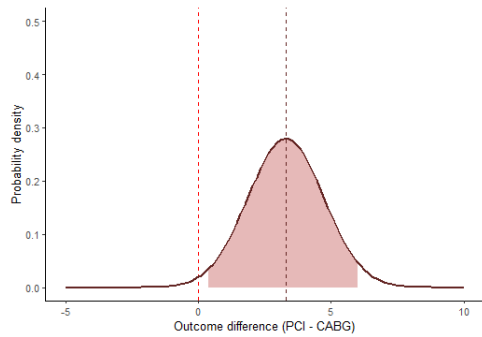
p-value
0.040

Distribution a posteriori

Avec un a priori non-informatif



Approche bayésienne



	PCI (n=948)	CABG (n=957)	Estimation de la différence de risque en points de pourcentage	
	n (%)	n (%)	Intervalle de confiance (95%)	a priori non-informatif (intervalle de crédibilité 95%)
Décès à 5 ans	119 (13.0)	89 (9.9)	3.1 (0.2 to 6.1)	3.3 (0.4 to 6.0)
			p-value 0.040	probabilité de H_1 98%

95% = propriété de la méthode: dans 95% des études, l'intervalle de confiance inclut la valeur du paramètre

95% = degré de confiance: il y a 95% de chance que l'intervalle de crédibilité inclut la valeur du paramètre

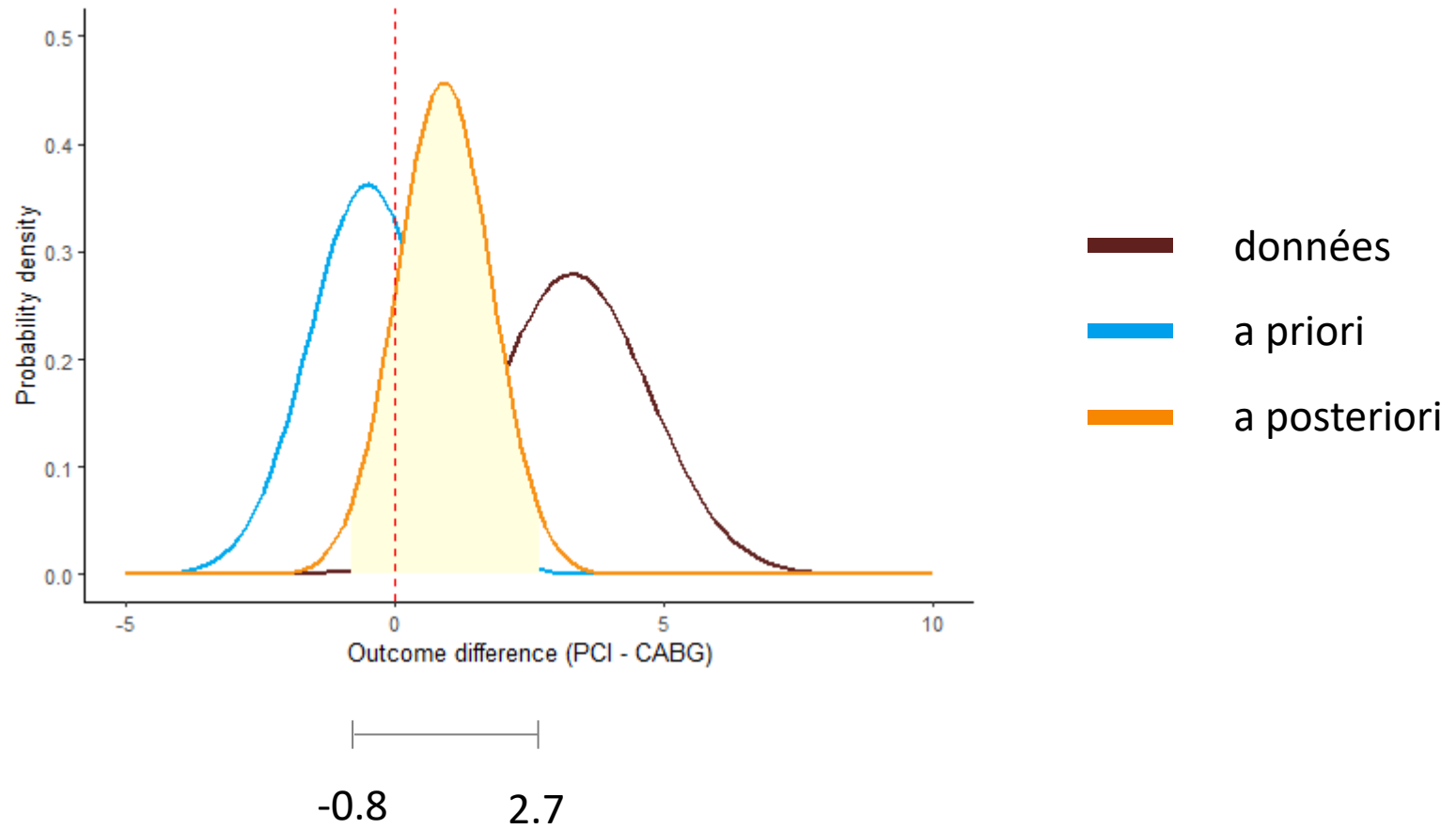
Définition d'un a priori

Les auteurs ont trouvé 3 RCTs testant les mêmes interventions, avec les mêmes outcomes à 5 ans.

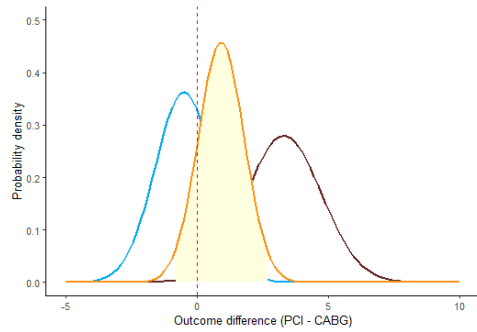
En combinant ces trois études (avec un modèle à effets aléatoires), ils ont pu calculer l'estimation combinée de la différence du risque de décès à 5 ans, ainsi que l'erreur standard de l'estimation.

Cela leur a permis de modéliser l'estimation **a priori** (avant de récolter de nouvelles données) du paramètre. Les nouvelles données récoltées servant à mettre à jour et peaufiner cette estimation.

Distribution a posteriori



Approche bayésienne



	PCI (n=948)	CABG (n=957)	Estimation de la différence de risque en points de pourcentage	
	n (%)	n (%)	Intervalle de confiance (95%)	a priori informatif (intervalle de crédibilité 95%)
Décès à 5 ans	119 (13.0)	89 (9.9)	3.1 (0.2 to 6.1)	0.9 (-0.8 to 2.7)
			p-value 0.040	probabilité de H_1 79%



3. INTERPRETER LES RESULTATS

Lecture critique d'un essai clinique étudiant l'effet de la mise en hypothermie des nouveau-nés atteints d'encéphalopathie hypoxique-ischémique

Checklist pour la lecture critique des essais bayésiens

Part	Item	Description
METHODS	1. Objective	Was the question of interest written in a probabilistic language?
	Model building	2. Prior (or a priori distribution)
		2.1 Was the a priori distribution of the main outcome specified?
		2.2 Was the prior informative?
		2.3 Was the prior defined prospectively?
		2.4 What data or knowledge was the prior based on? (if the prior is informative)
Model implementation	3. Model	Was the statistical model specified?
	4. Software	Was the software specified?
	5. Settings	Were the settings of the algorithm specified?
RESULTS	6. Validity criteria	Did the algorithm converge?
	7. Data and likelihood	Was a summary of the data for the experiment available?
	8. Description of results	Was the point estimate of the effect size or the relevant parameter value and its credible interval shown?
	9. Posterior distribution	Was the posterior distribution shown?
	10. Sensitivity analysis	Was the impact of different priors (optimistic or sceptical) explored?
DISCUSSION	11. Advantages and limitations of Bayesian analysis	Were the advantages and limitations of the Bayesian analysis presented?

**6 Items
(1,2,8,9,10 et 11)
compréhension
et interprétation
des résultats**

Ferreira D, Barthoulot M, Pottecher J, Torp KD, Diemunsch P, Meyer N. A consensus checklist to help clinicians interpret clinical trial results analysed by Bayesian methods. Br J Anaesth. 2020 Aug;125(2):208-215. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.093. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32571570.

Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy A Randomized Clinical Trial

Abbot R. Laptook, MD; Seetha Shankaran, MD; Jon E. Tyson, MD, MPH; Breda Munoz, PhD; Edward F. Bell, MD; Ronald N. Goldberg, MD; Nehal A. Parikh, DO, MS; Namasivayam Ambalavanan, MD; Claudia Pedroza, PhD; Athina Pappas, MD; Abhik Das, PhD; Aasma S. Chaudhary, BS, RRT; Richard A. Ehrenkranz, MD; Angelita M. Hensman, MS, RNC-NIC; Krisa P. Van Meurs, MD; Lina F. Chalak, MD, MSCS; Amir M. Khan, MD; Shannon E. G. Hamrick, MD; Gregory M. Sokol, MD; Michele C. Walsh, MD, MS; Brenda B. Poindexter, MD, MS; Roger G. Faix, MD; Kristi L. Watterberg, MD; Ivan D. Frantz III, MD; Ronnie Guillet, MD, PhD; Uday Devaskar, MD; William E. Truog, MD; Valerie Y. Chock, MD, MS-Epi; Myra H. Wyckoff, MD; Elisabeth C. McGowan, MD; David P. Carlton, MD; Heidi M. Harmon, MD, MS; Jane E. Brumbaugh, MD; C. Michael Cotten, MD, MHS; Pablo J. Sánchez, MD; Anna Maria Hibbs, MD; Rosemary D. Higgins, MD; for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network

- EHI : lésion cérébrale due à un trop faible apport de sang ou d'oxygène au cerveau (étiologies diverses)
- Potentiellement fatale ou avec des conséquences à long terme
- Incidence estimée (chiffres USA) : **1.5 nouveau-nés sur 1 000 naissances vivantes**

RCT multicentrique
21 centres néonataux aux USA



168 nouveau-nés
≥36 semaines de gestation
Encéphalopathie Hypoxique-Ischémique (EHI)



Traitement hypothermique
initié de 6 à 24 heures
après la naissance



Traitement standard
«non-refroidissement»

Décès ou invalidité (modérée ou sévère)

La mise en hypothermie 6h-24h après la naissance
permet-elle de réduire
le risque de décès ou d'invalidité à 18 mois
des nouveau-nés atteints d'EHI à la naissance ?

Item 1. Objectif

La question de recherche est-elle formulée dans un langage probabiliste ?



OBJECTIVE To estimate the probability that hypothermia initiated at 6 to 24 hours after birth reduces the risk of death or disability at 18 months among infants with hypoxic-ischemic encephalopathy.



Paramètre d'intérêt
RR : Risque Relatif (Risk Ratio)

Item 2. Prior (ou a priori)

Prior = Une distribution de probabilité qui résume les informations sur le paramètre d'intérêt et qui ne provient pas de l'essai clinique.

- Construit à partir d'informations antérieures issues de diverses sources
- Informatif ou non-informatif
- Enthousiaste, neutre ou sceptique
- Justifié a priori

Est-il informatif ?

- ✓ Choix d'une distribution a priori neutre centrée sur un $RR=1$
→ Un nombre égal de nourrissons devrait bénéficier du traitement hypothermique et du traitement standard

Est-il défini prospectivement ?

- ✓ Non-dit de manière explicite cependant

Quelles données ont été utilisées ?

- ✓ Données de précédentes études :
"The effect size was expected to be smaller than the prior Neonatal Research Network hypothermia trial (risk ratio [RR],0.72;95%CI, 0.54-0.95)."

4. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1574-1584.

NB : Dans cette étude, la mise en hypothermie était faite avant 6h (plus efficace), pour cette raison, ils anticipent une moindre efficacité

Item 8. Description des résultats

L'estimation ponctuelle de la taille de l'effet ou du paramètre d'intérêt et son intervalle de crédibilité sont-ils présentés ?



Table 3. Primary and Secondary Outcomes: aRRs and Posterior Probability of Treatment Effect^a

Outcome	No. (%)		Neutral Prior (RR, 1.0) ❄️ = ❄️	aRR (95% Credible Interval)	P-TB, %
	❄️ Hypothermia (n = 78)	❄️ Noncooled (n = 79)			
Primary Outcome					
Death or moderate-severe disability	19 (24.4)	22 (27.9)		0.86 (0.58-1.29)	76
	RR brut = 24.4/27.9 = 0.87				

Abbreviations: aRR, adjusted risk ratio; P-TB, posterior probability of treatment benefit (risk ratio <1.0); RR, risk ratio.

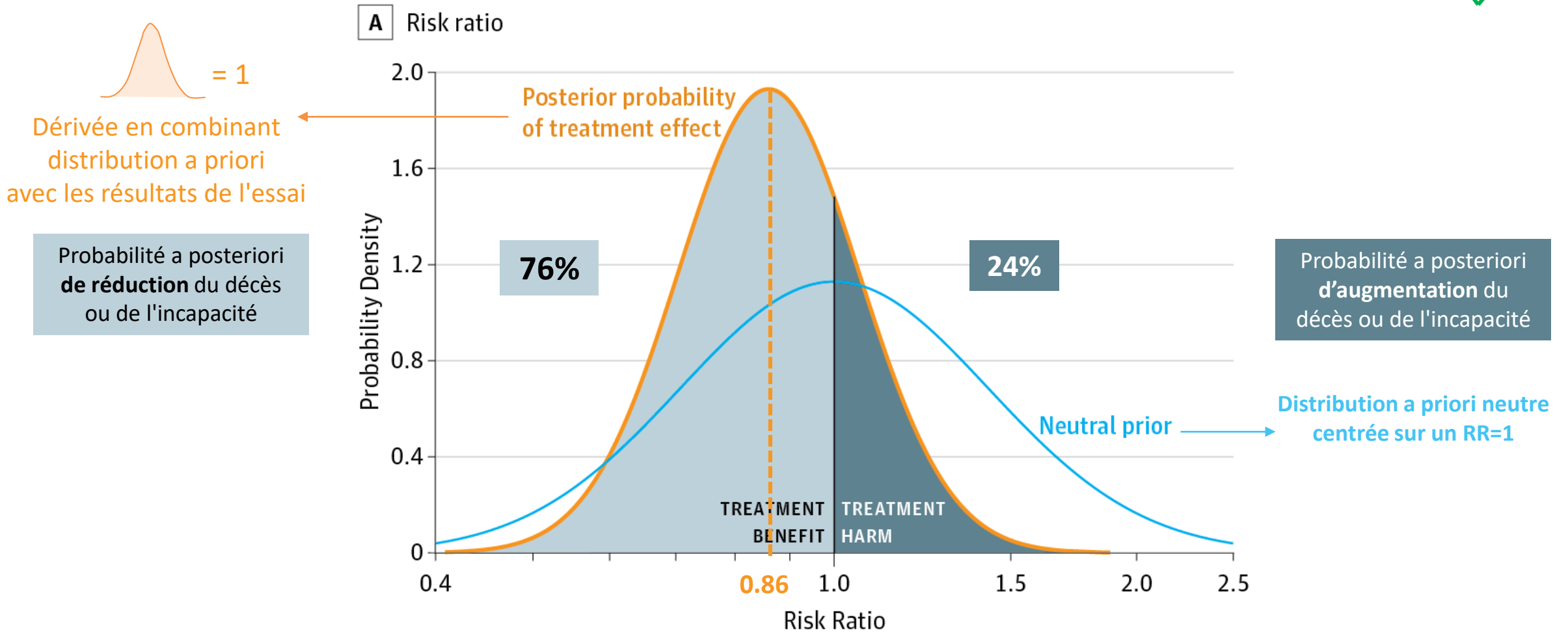
^a Reference for the aRR is the noncooled group and the aRR is adjusted for level of encephalopathy (moderate, severe) and age at randomization (≤ 12 h, >12 h). Variables in the adjusted analyses were outcome, treatment, level of encephalopathy at randomization, and age at randomization.

❄️ > ❄️
↓ risque de 14%

Il y a 95% de chances que le RR soit compris dans cet intervalle : au mieux il est réduit de 42% au pire il est augmenté de 29%

P-TB (RR=1)
La probabilité que l'hypothermie réduise le risque est de 76%

Item 9. Présentation de la distribution a posteriori



Item 10. Analyses de sensibilité

L'impact de différents prior a-t'il été exploré ?

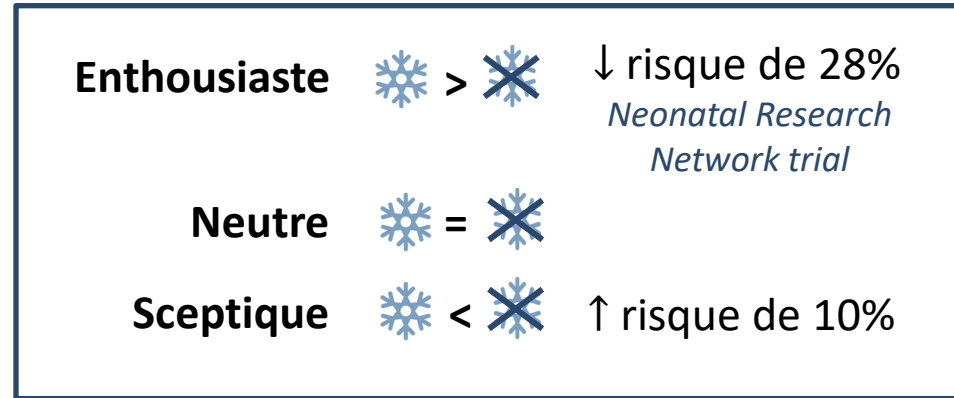


Table 3. Primary and Secondary Outcomes: aRRs and Posterior Probability of Treatment Effect^a

Outcome	No. (%)		Enthusiastic Prior (RR, 0.72)		Neutral Prior (RR, 1.0)		Skeptical Prior (RR, 1.10)	
	Hypothermia (n = 78)	Noncooled (n = 79)	aRR (95% Credible Interval)	P-TB, %	aRR (95% Credible Interval)	P-TB, %	aRR (95% Credible Interval)	P-TB, %
Primary Outcome								
Death or moderate-severe disability	19 (24.4)	22 (27.9)	0.78 (0.52-1.15)	90	0.86 (0.58-1.29)	76	0.89 (0.60-1.32)	73

Item 11. Discussion

Les avantages et les limites des analyses bayésiennes ont-ils été discutés ?



L'approche bayésienne a permis d'estimer la probabilité de bénéfice clinique, à leur avis c'est une contribution essentielle en comparaison de l'approche fréquentiste qui aurait amené à abandonner cette thérapie (HO accepté)

With the sample size studied, traditional frequentist analysis identified no significant difference for death or disability between the hypothermic and noncooled groups. A frequentist analysis of an underpowered trial would provide little help for clinicians treating infants with encephalopathy who present beyond 6 hours. However, frequentist analyses do not allow calculation of the probability of a specified benefit while Bayesian methods allow for direct assessment of the probability of treatment effect based on the trial results.^{24,25,28}

Pour conclure...

Deux approches différentes pour l'analyse des données

	Statistiques fréquentistes	Statistiques bayésiennes
Interprétation de la probabilité	Fréquence relative d'un événement dans un grand nombre de répétitions d'une expérience aléatoire	Niveau d'incertitude ou de croyance subjective a priori à propos d'un événement
Paramètre	Estimé à partir d'un échantillon de données observées	Estimé à partir d'une distribution de probabilité a posteriori
Information antérieure	Non utilisée	Incorporée
Inférence et interprétation	Les conclusions sont basées sur l'estimation du paramètre à partir des données observées	Les conclusions sont basées sur les connaissances a priori et sont mises à jour en fonction des données observées
Règles de décision	P valeur	Pour les essais bayésiens, une hypothèse a été démontrée (avec une assurance raisonnable) si la probabilité a posteriori est suffisamment grande

Pour conclure...

- L'analyse bayésienne peut être utilisée pour **estimer directement la probabilité d'un bénéfice thérapeutique**
→ *Une quantité d'intérêt direct et de sens intuitif pour les cliniciens*
- Elle **tient compte des informations antérieures** issues de l'opinion d'experts, de l'expérience clinique, de la science fondamentale et des essais précédents
→ *Particulièrement intéressant lorsque, dans certains contextes, on sait d'emblée qu'on va manquer de puissance*
- Elle **visse à rendre explicite l'influence de ces informations de base** en permettant aux investigateurs de quantifier l'influence de telles informations antérieures sur l'interprétation des résultats de l'essai
→ *La subjectivité est «objectivée»*

Références

- Harrel FE, Jr. Introduction to Bayes for Evaluating Treatments. [http:// hbiostat.org/doc/bayes/course.html](http://hbiostat.org/doc/bayes/course.html)
- Yarnell CJ, Abrams D, Baldwin MR, Brodie D, Fan E, Ferguson ND, Hua M, Madahar P, McAuley DF, Munshi L, Perkins GD, Rubenfeld G, Slutsky AS, Wunsch H, Fowler RA, Tomlinson G, Beitler JR, Goligher EC. Clinical trials in critical care: can a Bayesian approach enhance clinical and scientific decision making? *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):207-216. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30471-9. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33227237; PMCID: PMC8439199.
- Laptok AR, Shankaran S, Tyson JE, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(16):1550–1560. doi:10.1001/jama.2017.14972
- Brophy JM. Bayesian Interpretation of the EXCEL Trial and Other Randomized Clinical Trials of Left Main Coronary Artery Revascularization. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):986-992. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1647. PMID: 32478838; PMCID: PMC7265123.
- Ferreira D, Barthoulot M, Pottecher J, Torp KD, Diemunsch P, Meyer N. Theory and practical use of Bayesian methods in interpreting clinical trial data: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2020 Aug;125(2):201-207. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.092. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32600802.
- Ferreira D, Barthoulot M, Pottecher J, Torp KD, Diemunsch P, Meyer N. A consensus checklist to help clinicians interpret clinical trial results analysed by Bayesian methods. *Br J Anaesth*. 2020 Aug;125(2):208-215. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.093. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32571570.

Merci ! Des questions ?

On remercie plus particulièrement **Nicolas Meyer** et **Christophe Combescure** qui ont apportés leurs regards critiques et leurs contributions à cette présentation. On remercie également **Angèle Gayet-Ageron** de nous avoir invité à faire ce topo !

