

# Méta-analyse bayésienne de l'effet de l'hydroxychloroquine sur la mortalité au cours du COVID-19

Fourmond M, Mukakalisa C, Catoire P

13/12/2021

# Contexte

- COVID-19 : 270M cas, 5.31M décès
- Pandémie mondiale d'après l'OMS
- pas de traitement curatif établi
- Hydroxychloroquine proposée par plusieurs auteurs

# Hydroxychloroquine

- Agent antiparasitaire, ayant été proposé dans certaines infections virales (Zika, Chikungunya . . .)
- Dissensus concernant son efficacité sur le COVID-19
- Biais de publication marqué
- Nécessité de synthèse de preuves, en particulier méta-analyse

# Méta-analyse

## Principe : modèle *hiérarchique*

### Pour notre question de recherche :

- Axfors et al. (2021) ont réalisé une méta-analyse par une approche fréquentiste, avec étude des sous-groupes d'études publiées et non publiées

## Question de recherche

***Les études actuelles (publiées et en cours) montrent-elles un effet de l'hydroxychloroquine (HCQ) sur la mortalité au cours du COVID-19 ?***

# Analyse statistique

## Analyse principale

- Méta-analyse bayésienne à partir des données de Axfors et al. (2021).
- détermination de :
  - ▶ l'effet global (OR) par médiane a posteriori
  - ▶ Intervalle de crédibilité (méthode de plus haute densité)
  - ▶ p-direction pour  $OR < 1$  et  $OR < 0.9$  (cliniquement pertinent)

## Analyses secondaires

Sous-groupes :

- Etudes publiées vs. non publiées
- Traitement à forte dose vs. faible dose

Sensibilité :

- Hyperpriors (paramètres de la loi a priori de l'effet global et de sa dispersion)
- Choix de la distribution a priori du paramètre de dispersion

# Modèle bayésien

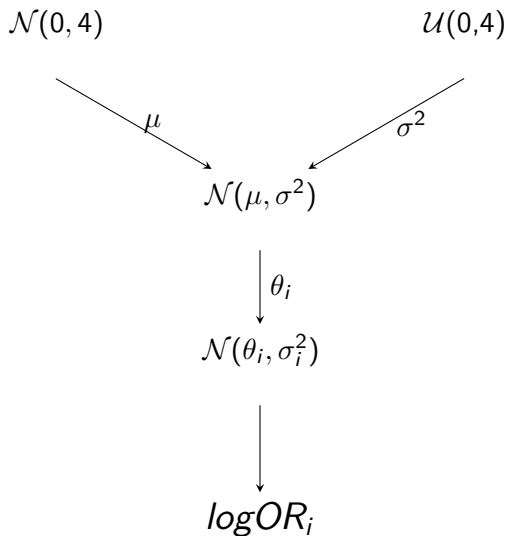
- Quantité d'intérêt :  $\mu \in \mathbb{R}$ , log-odds ratio du décès parmi les patients avec et sans traitement par HCQ
- Modèle d'échantillonnage :

$$\begin{cases} \log OR_i \sim \mathcal{N}(\theta_i, \sigma_i^2) \\ \theta_i \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2) \end{cases}$$

- Priors :

$$\begin{cases} \mu \sim \mathcal{N}(0, 4) \\ \sigma^2 \sim \mathcal{U}(0, 4) \end{cases}$$

# Modèle





# Approche analytique

On cherche à déterminer  $\mathbb{P}(\mu|Y)$ , avec  $Y$  l'ensemble  $\{\log OR_1, \dots, \log OR_k\}$  des log-OR observés.

On a  $\mathbb{P}(\mu, \theta|Y) \propto \mathbb{P}(Y|\mu, \theta) \times \mathbb{P}(\theta|\mu) \times \mathbb{P}(\mu)$

D'où

$$\mathbb{P}(\mu|Y) = \int^{\mathbb{R}} \mathbb{P}(\mu, \theta|Y) d\theta \propto \int^{\mathbb{R}} \mathbb{P}(Y|\mu, \theta) \times \mathbb{P}(\theta|\mu) \times \mathbb{P}(\mu) d\theta$$

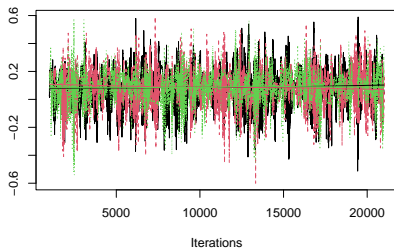
avec :

- $\mathbb{P}(Y|\mu, \theta) = \prod_{i=1}^k \left[ \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_i^2}} e^{-\frac{(Y_i - \theta)^2}{2\sigma_i^2}} \right]$
- $\mathbb{P}(\mu) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\mu^2}$
- et :

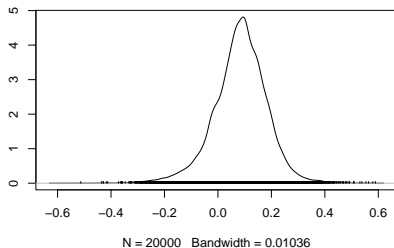
$$\begin{aligned}\mathbb{P}(\theta|\mu) &= \mathbb{P}(\mu|\theta) \frac{\mathbb{P}(\theta)}{\mathbb{P}(\mu)} \\&= \frac{\mathbb{P}(\theta)}{\mathbb{P}(\mu)} \int_0^4 \mathbb{P}(\mu, \sigma^2|\theta) d\sigma^2 \\&= \frac{\mathbb{P}(\theta)}{\mathbb{P}(\mu)} \int_0^4 \mathbb{P}(\theta|\mu, \sigma^2) \frac{\mathbb{P}(\mu)\mathbb{P}(\sigma^2)}{\mathbb{P}(\theta)} d\sigma^2 \\&= \int_0^4 \mathbb{P}(\theta|\mu, \sigma^2) \times \mathbb{P}(\sigma^2) d\sigma^2\end{aligned}$$

# Modèle "naïf"

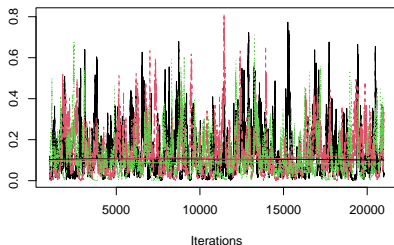
Trace of mu



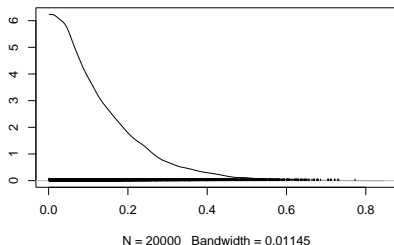
Density of mu



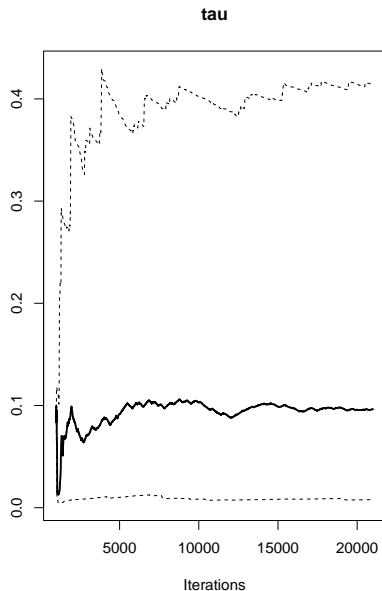
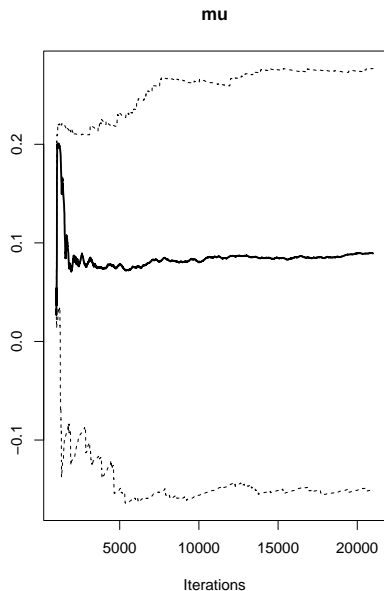
Trace of tau



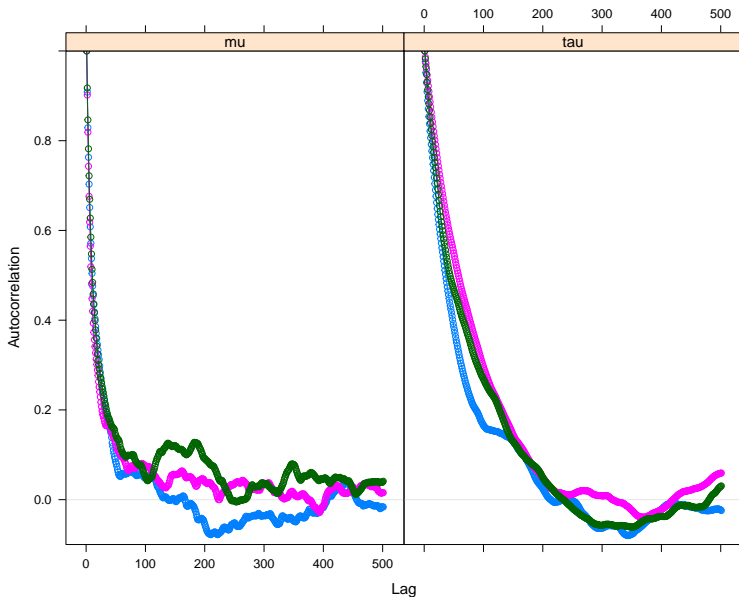
Density of tau



# Quantiles courants

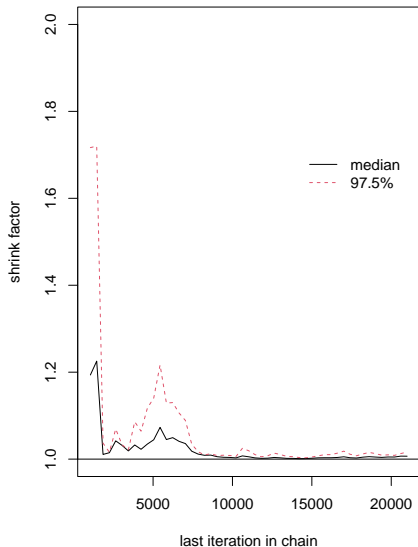


# Autocorrélation

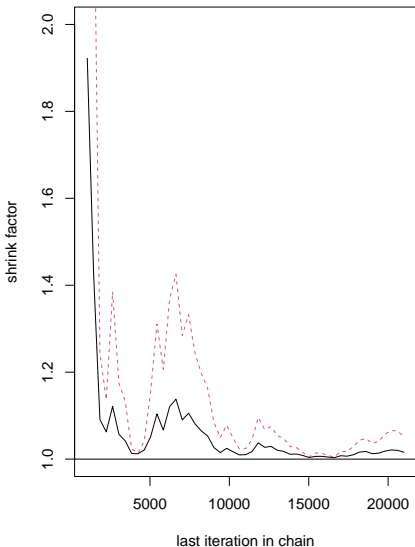


# Gelman-Rubin

**mu**



**tau**



## Paramétrage du modèle :

- `thin` : 300
- `burn-in` :  $1.5 \times 10^4$
- `n.iter` :  $10^6$
- taille d'échantillon :  $\frac{n.iter - burn-in}{thin} = 3283$

# Résultats du modèle : ensemble des études

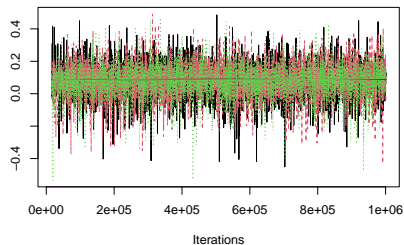
- Médiane a posteriori : 1.09
- ICr 95% HDI : [0.88;1.33]
- p-direction ( $OR < 1$ ) : 0.18
- p-direction ( $OR < 0.9$ ) : 0.04

*(Résultats de Axfors et al : 1.11 [1.02-1.20])*

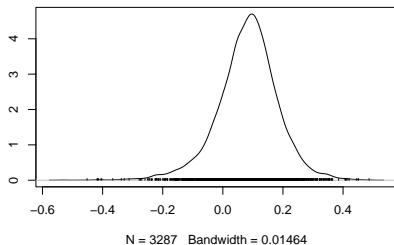


# Densités a posteriori

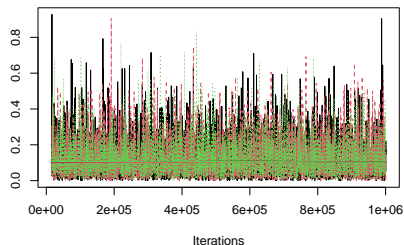
Trace of mu



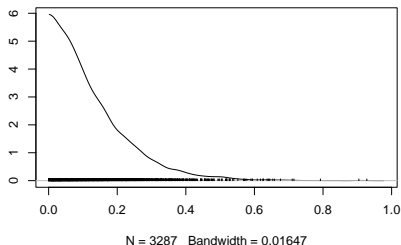
Density of mu



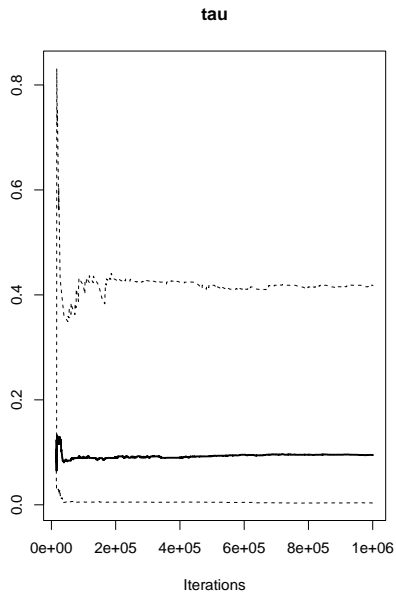
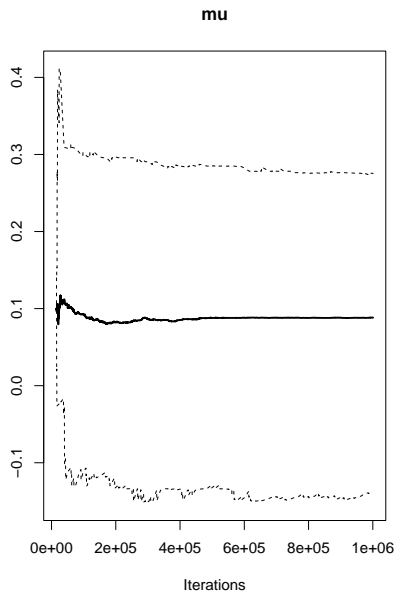
Trace of tau



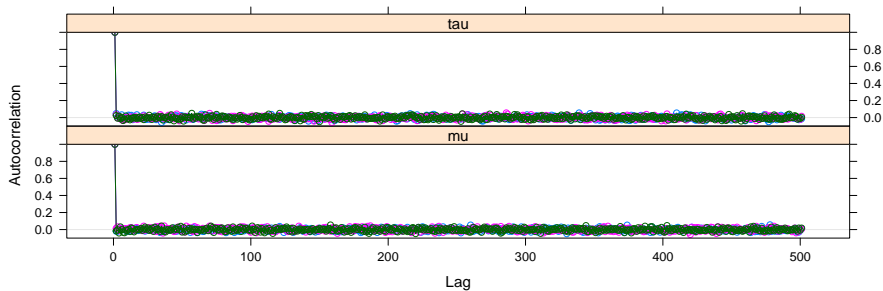
Density of tau



# Quantiles

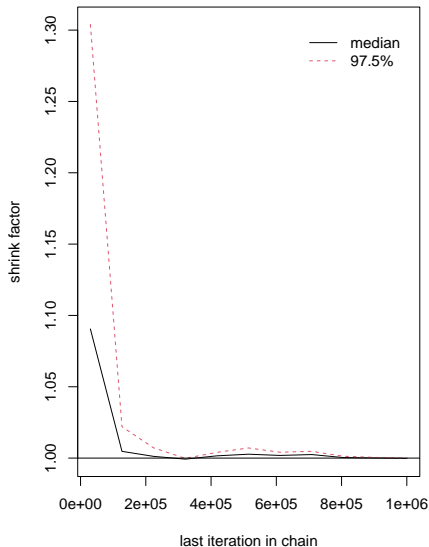


# Autocorrélation

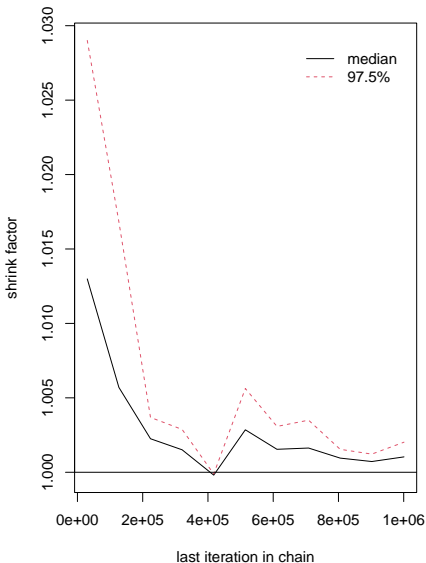


# Gelman-Rubin

**mu**



**tau**



## Etude en sous-groupes : publiées vs. non publiées

Groupe “études publiées” (n=14):

- Médiane a posteriori : 1.12
- ICr 95% HDI : [0.85;1.51]
- p-direction ( $OR < 1$ ) : 0.16
- p-direction ( $OR < 0.9$ ) : 0.05

*(Résultats de Axfors et al : 1.12 [1.08-1.16])*

Groupe “études non publiées” (n=15):

- Médiane a posteriori : 0.94
- ICr 95% HDI : [0.56;1.65]
- p-direction ( $OR < 1$ ) : 0.6
- p-direction ( $OR < 0.9$ ) : 0.44

*(Résultats de Axfors et al : 0.92 [0.63-1.34])*

# Sous-groupes : dose d'hydroxychloroquine

Groupe “forte dose” (n=4):

- Médiane a posteriori : 1.13
- ICr 95% HDI : [0.53;2.06]
- p-direction ( $OR < 1$ ) : 0.22
- p-direction ( $OR < 0.9$ ) : 0.12

Groupe “faible dose” (n=30):

- Médiane a posteriori : 1.05
- ICr 95% HDI : [0.7;1.5]
- p-direction ( $OR < 1$ ) : 0.41
- p-direction ( $OR < 0.9$ ) : 0.22

# Analyse de sensibilité

On modifie les paramètres a priori :

- $\mu \sim \mathcal{N}(0, 4)$ ,  $\sigma^2 \sim \mathcal{U}(0, 4)$  (modèle initial)
- $\mu \sim \mathcal{N}(0, 1)$ ,  $\sigma^2 \sim \mathcal{U}(0, 4)$  (modèle MT)
- $\mu \sim \mathcal{N}(0, 10)$ ,  $\sigma^2 \sim \mathcal{U}(0, 4)$  (modèle ML)
- $\mu \sim \mathcal{N}(0, 4)$ ,  $\sigma^2 \sim \mathcal{U}(0, 1)$  (modèle ST)
- $\mu \sim \mathcal{N}(0, 4)$ ,  $\sigma^2 \sim \mathcal{U}(0, 100)$  (modèle SL)

# Analyse de sensibilité : *hyperpriors*

Médianes a posteriori :

- modèle initial : 1.0911 [0.88;1.33]
- modèle MT : 1.0902 [0.88;1.32]
- modèle ML : 1.0546 [0.91;1.2]
- modèle ST : 1.0931 [0.88;1.32]
- modèle SL : 1.0913 [0.88;1.33]



## Analyse de sensibilité : *Distributions du paramètre de dispersion de groupe: beta inverse*

- modèle initial : 1.0911 [0.88;1.33]
- modèle  $\sim \mathcal{B}^{-1}(1, 1)$  : 1.0783 [0.83;1.42]
- modèle  $\sim \mathcal{B}^{-1}(4, 4)$  : 1.0348 [0.69;1.54]
- modèle  $\sim \mathcal{B}^{-1}(0.25, 0.25)$  : 1.0965 [0.97;1.27]

# Discussion

- l'interprétation des p-valeurs et des intervalles de crédibilité ne permet pas d'exclure avec une forte probabilité un effet sur de l'hydroxychloroquine sur la mortalité
- l'augmentation de l'intervalle de crédibilité dans les méta-analyses bayésiennes comparativement aux intervalles de confiance a été décrit par certains auteurs (Seide, Jensen, and Kieser 2020)
- Les études de sensibilité ne montrent pas d'effet sensible du choix du type ou de la valeur des hyperparamètres des distributions des paramètres *a priori*
- les études non publiées semblent plus en faveur d'une réduction de la mortalité par l'HCQ, mais avec de faibles effectifs influant peu sur le résultat global

# Conclusion

- La méta-analyse bayésienne montre un effet de même direction et magnitude, mais avec une dispersion plus importante de la distribution de probabilité a posteriori que l'analyse fréquentiste ne le laisse supposer
- la p-direction faible pour un  $OR < 0.9$  est en faveur d'un effet au mieux modeste de l'hydroxychloroquine sur la mortalité
- il ne semble pas y avoir de différence sensible en analyse en sous-groupes en fonction de la dose

Merci !

## Références :

- Axfors, Cathrine, Andreas M. Schmitt, Perrine Janiaud, Janneke van't Hooft, Sherief Abd-Elsalam, Ehab F. Abdo, Benjamin S. Abella, et al. 2021. "Mortality Outcomes with Hydroxychloroquine and Chloroquine in COVID-19 from an International Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials." *Nature Communications* 12 (1): 2349. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22446-z>.
- Seide, Svenja E., Katrin Jensen, and Meinhard Kieser. 2020. "A Comparison of Bayesian and Frequentist Methods in Random-Effects Network Meta-Analysis of Binary Data." *Research Synthesis Methods* 11 (3): 363–78. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1397>.