

**EVALUATIONS NON EXPÉRIMENTALES:  
LES VARIABLES INSTRUMENTALES**

*Version 2 31-01-2013*

Salah Ghabri - SFES

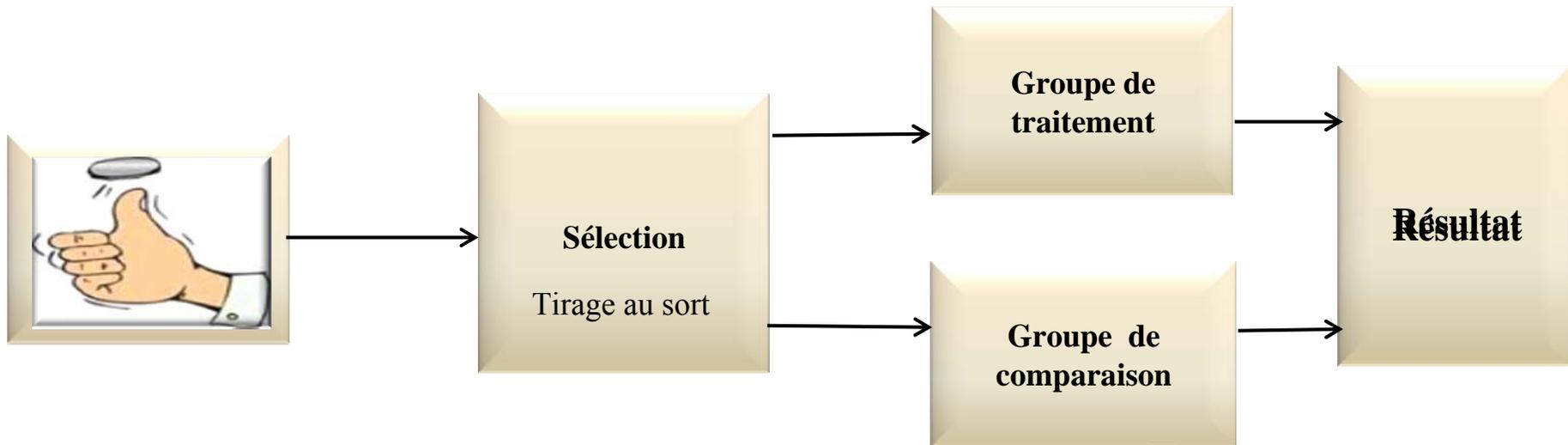
**Séminaire JGEM/SFES, 31 Janvier 2013**

# Sommaire

- ❑ **Randomisation et effet causal**
- ❑ **Etudes observationnelles et biais**
- ❑ **Principe des variables instrumentales**
- ❑ **Exemples d'instruments**
- ❑ **Etude de cas:** efficacité comparative des anti-inflammatoires non stéroïdiens en vie réelle
- ❑ **Bonnes pratiques de l'utilisation des variables instrumentales**
- ❑ **Conclusion**

# Randomisation et effet causal

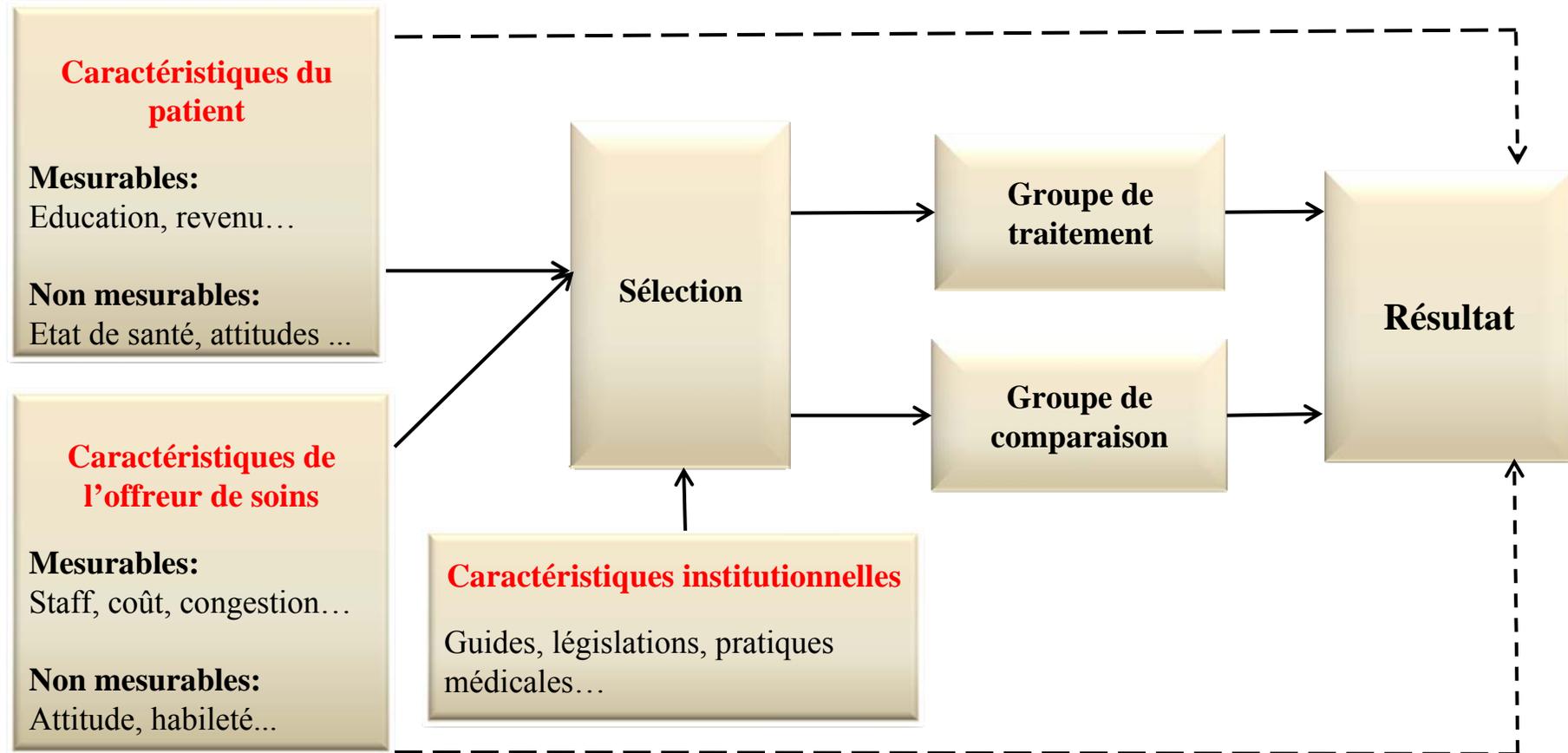
## Schéma idéal pour analyser l'effet causal du traitement



- 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...)

# Etudes observationnelles: Biais (1/4)

## Design d'une étude observationnelle

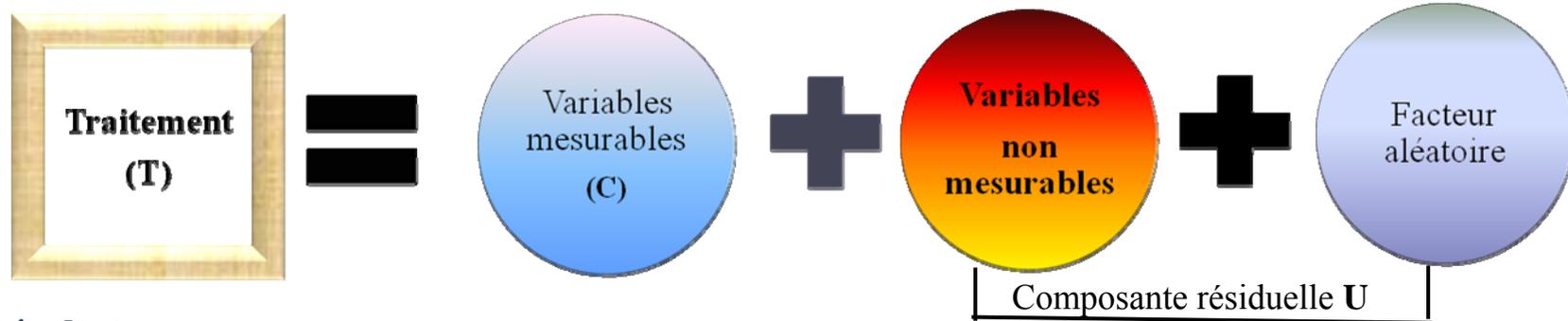


Variables de confusion (mesurables/ non mesurables) corrélées avec:

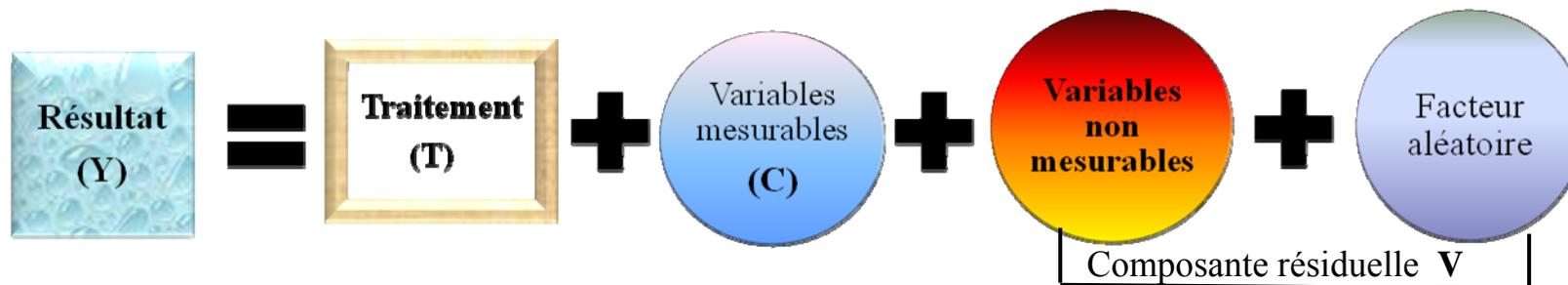
- La sélection du traitement
- Résultat /maladie

# Etudes observationnelles: Biais (2/4)

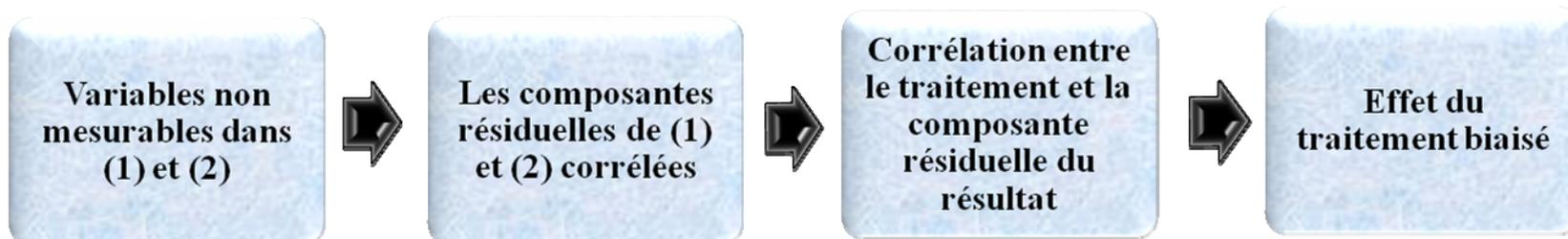
## 1. Sélection du traitement



## 2. Résultat

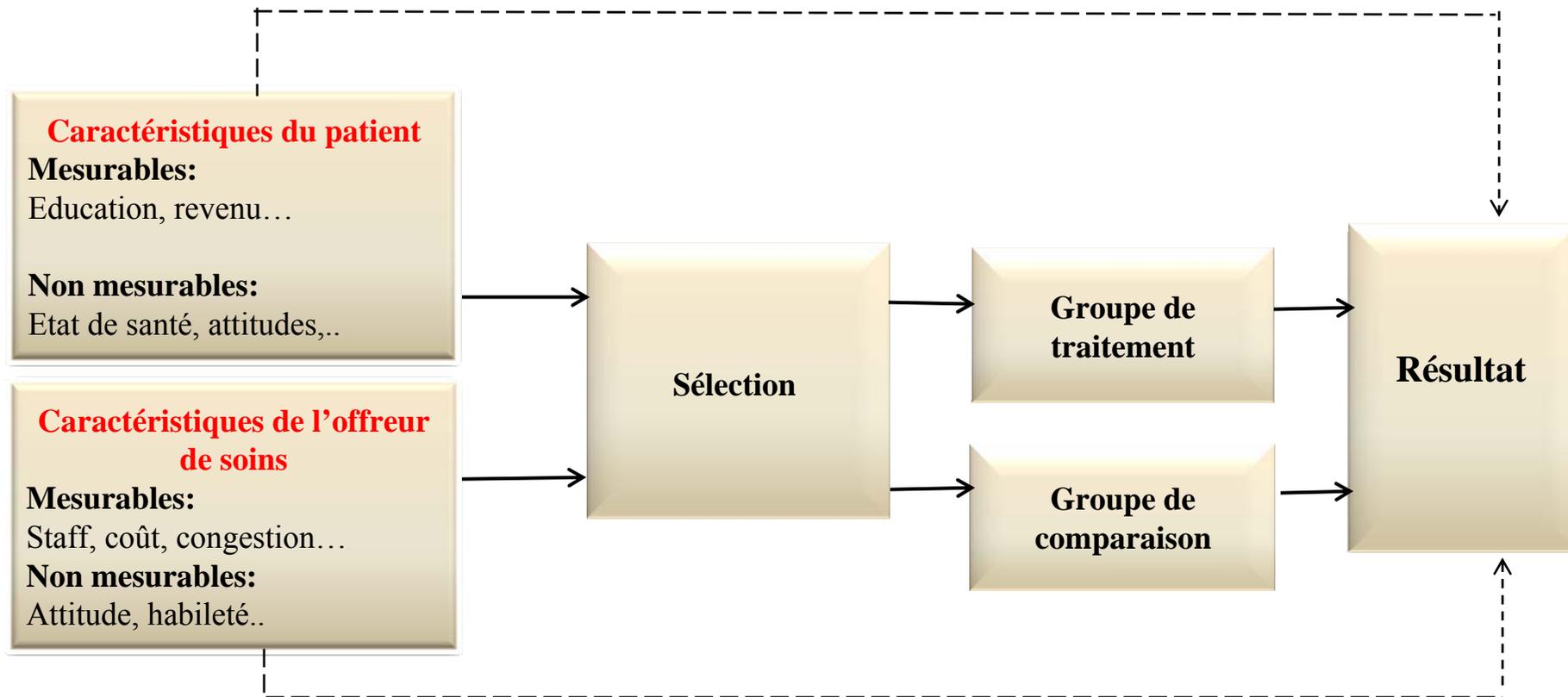


## 3. Biais



# Etudes observationnelles: Biais (3/4)

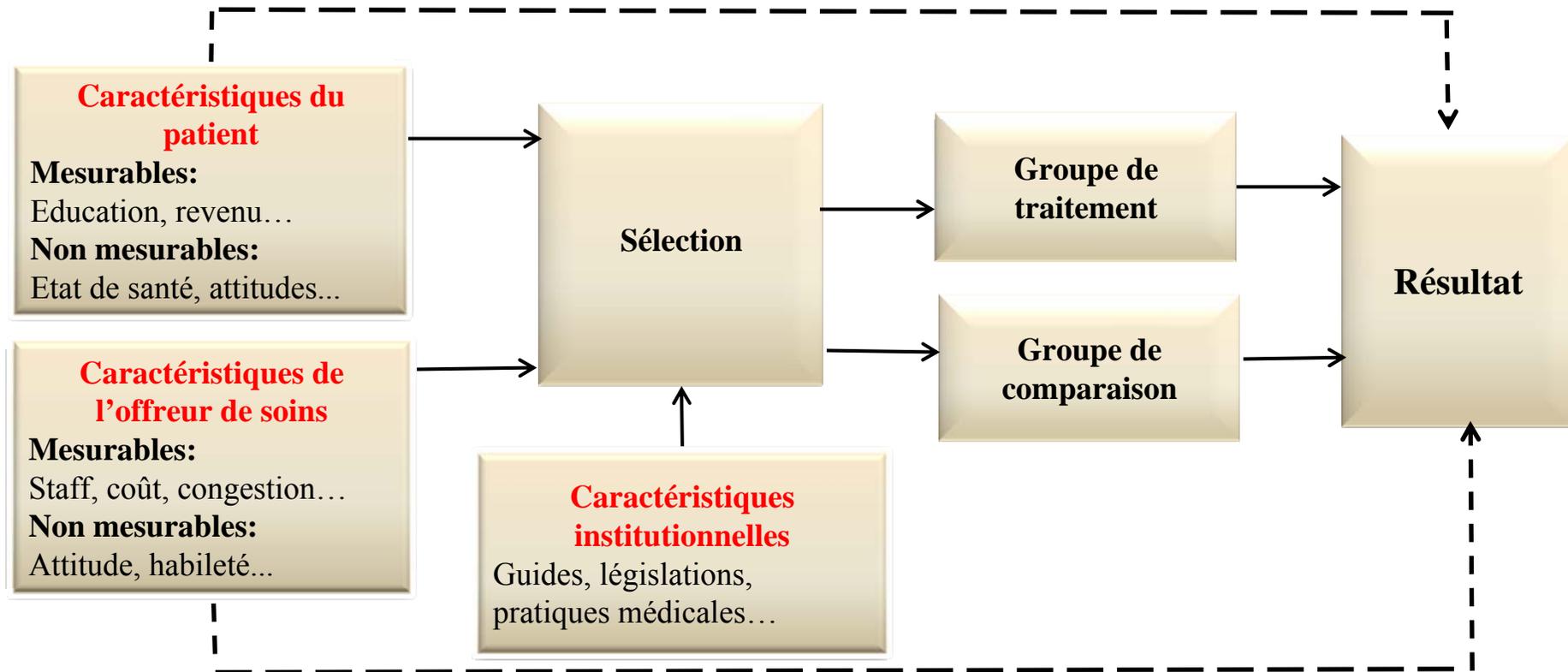
## Scénario 1: Design avec collection «quasi-complète» des variables mesurables



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

## Etudes observationnelles: Biais (4/4)

### 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

# Variables Instrumentales (VI): Principe (1/5)

- ❑ Méthode utilisée par les micro-économistes
- ❑ Utilisée pour atténuer le biais de sélection / biais des variables omises
- ❑ Repose sur l'existence d'une variable dite **instrument**
- ❑ Un instrument valide est une variable:
  - **Très corrélée au traitement**
  - **Corrélée au résultat seulement via le traitement**
    - N'est pas liée aux caractéristiques de l'état de santé du patient.

## Diapositive 8

---

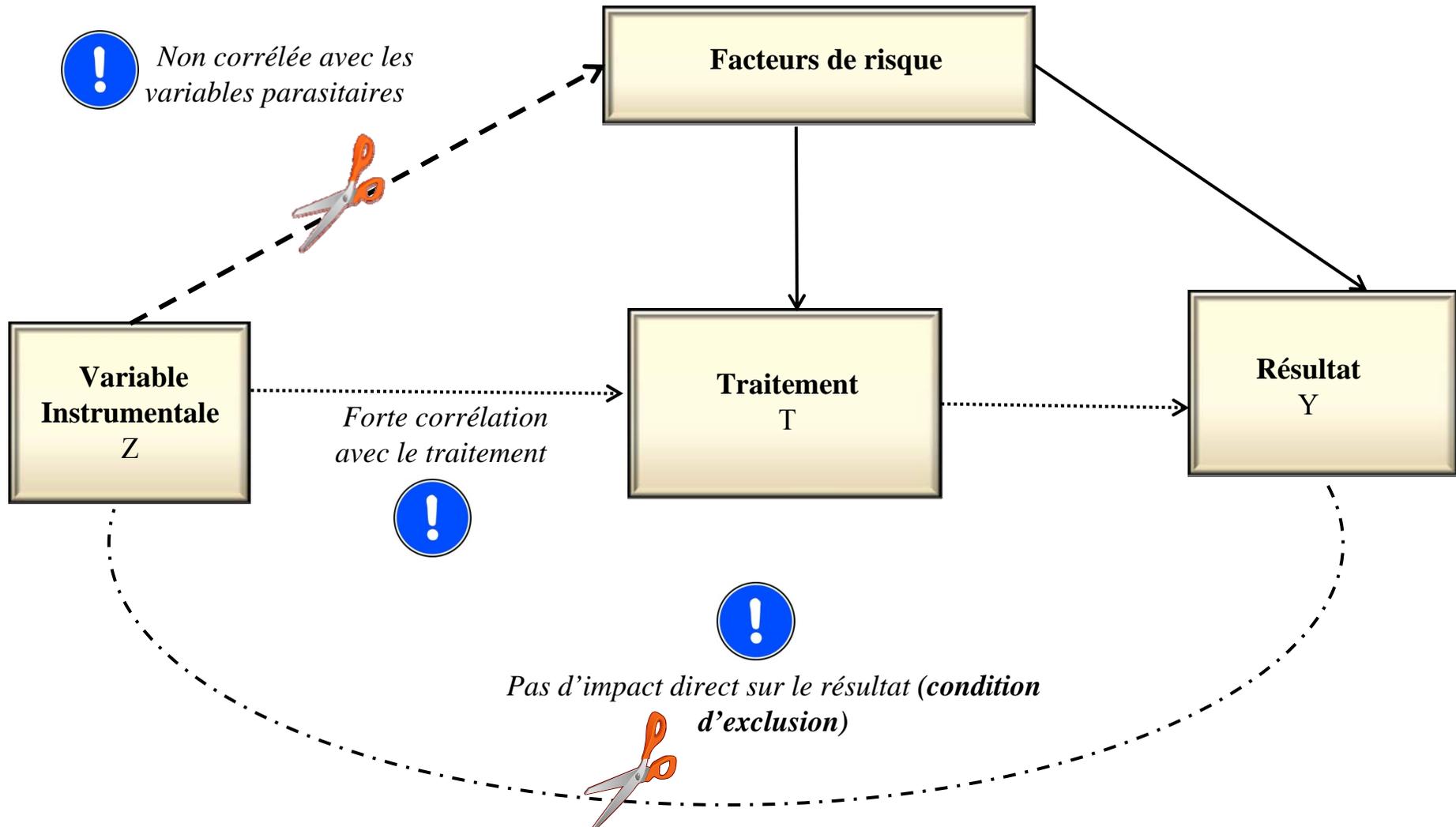
m3

je mettrai ce que tu as mis en annexe car cela aide à comprendre plus facilement le principe des VI

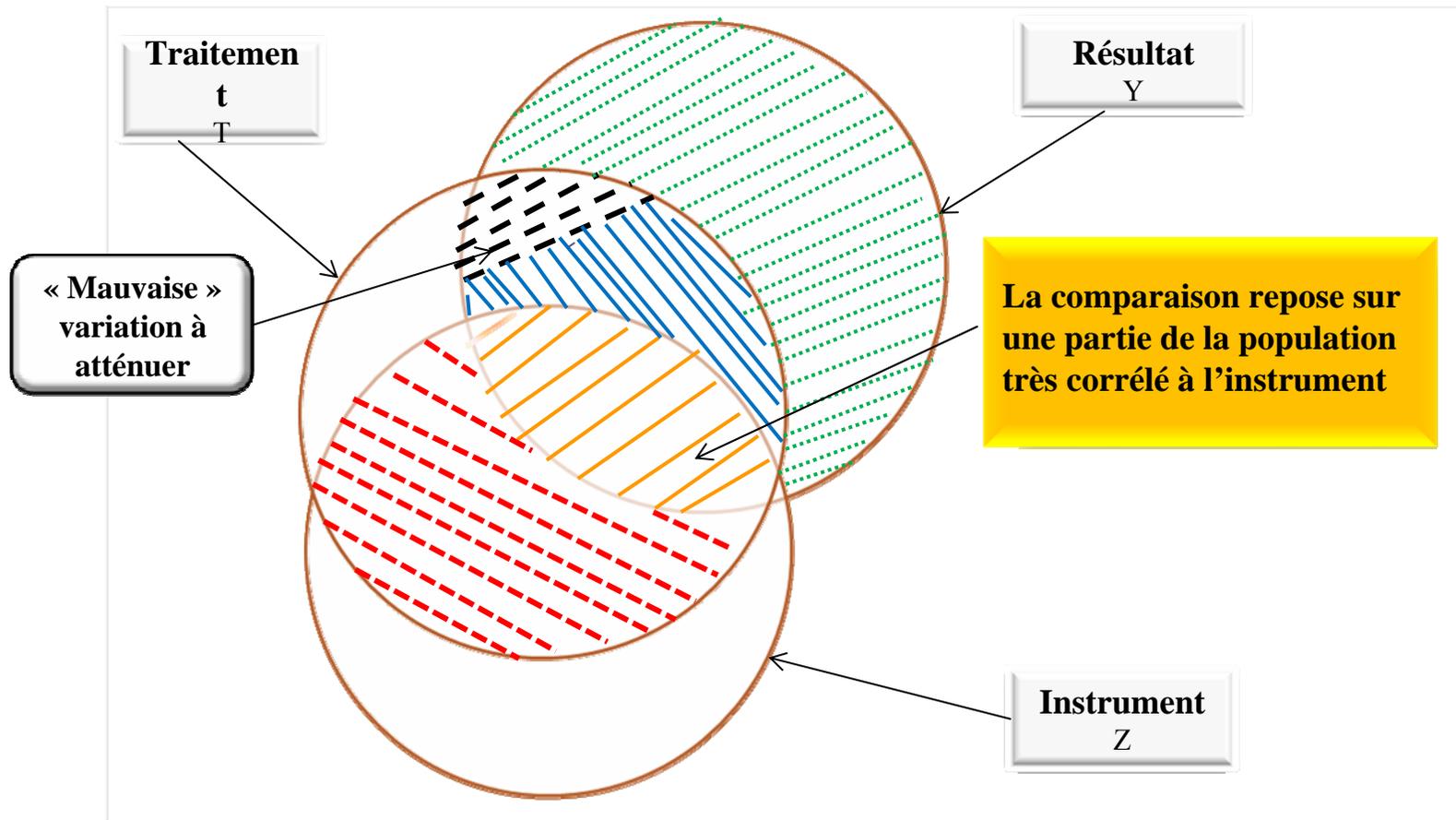
mlefrancois; 20/01/2013

## Variables Instrumentales: Schéma (2/5)

**Intuitivement:** Implémenter un processus qui ressemble à la randomisation



# Variables Instrumentales: Schéma (3/5)



«Bonne» variation à isoler

## Variables instrumentales: Exemples (4/5)

<p><b>Accessibilité du service de soins</b> (++)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Etude:</b> Effet du cathétérisme cardiaque sur la mortalité</li><li>• <b>Traitement:</b> Cathétérisme cardiaque (oui/non)</li><li>• <b>VI:</b> Hôpital le plus proche du domicile du patient</li></ul>
<p><b>Pratiques des interventions/prescriptions médicales de l'offreur des soins</b> Région / Hôpital / Médecin (+++)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Etude:</b> Effet des AINS anti-COX2 sélectifs sur les complications gastro-intestinales</li><li>• <b>Traitement:</b> AINS anti-COX2 sélectifs vs. AINS non sélectifs</li><li>• <b>VI:</b> Préférences du médecin</li></ul>
<p><b>Jour de l'admission à l'hôpital</b> (+)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Etude:</b> Effet du temps d'attente sur la mortalité après intervention chirurgicale sur la fracture de la hanche</li><li>• <b>Traitement</b> (ou intervention): Fracture de la hanche</li><li>• <b>VI:</b> Jour de l'admission à l'hôpital</li></ul>

## Variables Instrumentales: Limites (5/5)

<b>Instrument</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Il n'est pas facile de trouver un instrument valide</li><li>○ Instrument faible -&gt; <i>Effet du traitement biaisé</i> -&gt; <i>IV non recommandée</i></li></ul>
<b>Condition d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hypothèses partiellement non testables</li><li>○ Difficile de garantir qu'un instrument n'a aucun effet direct sur le résultat</li></ul>
<b>Précision</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ + L'instrument est faible , + sa variance est imprécise</li></ul>
<b>Echantillon</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Faible échantillon -&gt; <i>Effet du traitement biaisé</i> -&gt; <i>IV non recommandée</i></li></ul>

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (1/14)

<b>Background</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ "Effectivité" comparative des AINS en vie réelle</li><li>✓ Les AINS cox2 sélectifs prescrits souvent aux patients souffrant de complications gastro-intestinales</li><li>✓ Biais classique de confusion par indication</li></ul>
<b>Objectif</b>	Effet à court terme des AINS sur les complications gastro-intestinales
<b>Population étudiée</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Cohorte de 49 919 patients - Medicare - Pennsylvanie</li><li>✓ <math>\geq 1</math> prescription d'AINS (sélectifs ou non) de janvier 1999 à fin juillet 2002</li><li>✓ Patients âgés de 65 ou +</li></ul>
<b>Groupe d'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Traitement AINS COX2 sélectifs</li><li>✓ AINS non sélectifs</li></ul>
<b>Mesure de résultat</b>	Différence de risque de saignement gastro-intestinal (GI)
<b>Méthodes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Différence de risque (DR) entre les AINS sélectifs et non sélectifs</li><li>✓ Régression multivariée</li><li>✓ VI et VI avec régression multivariée</li></ul>

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (2/14)

## Les variables présentes dans la base

✓ Les AINS COX2 sélectifs prescrits aux patients ayant un risque de complications gastro-intestinales

Variables	AINS COX-2 sélectifs	AINS non sélectifs
Sexe	86%	81%
Age > 75	75%	65%
Score de Charlson >1	<b>76%</b>	<b>71%</b>
Hospitalisation	<b>31%</b>	<b>26%</b>
Utilisation des anticoagulants (Warfarine)	<b>13%</b>	<b>7%</b>
Antécédents d'ulcère peptique	4%	2%
Antécédents de saignement gastro-intestinal (GI)	2%	1%
Traitements concomitants des GI	5%	4%
Traitements pour les complications gastro-intestinales	<b>27%</b>	<b>20%</b>
Polyarthrite rhumatoïde	5%	3%
Arthrose	<b>49%</b>	<b>33%</b>

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (3/14)

## Premiers résultats sans variable instrumentale

	DR brut (95% CI)	DR avec régression (95% CI)
Saignement Gastro-intestinal après 60 jours	0.03 [-0.12 ; 0.18]	-0.04 [-0.20 ; 0.10]

### AINS Cox2 sélectifs n'ont pas d'effet protecteur sur les sujets âgés de 65 ans ou +



- ✓ Mauvaise observance
- ✓ Co-prescrits avec d'autres médicaments protecteurs des GI
- ✓ **Facteurs de risque non mesurés**

### Facteurs de risque GI non mesurés dans les bases de données "health care claims"



- ✓ Cigarettes
- ✓ IMC / Obésité
- ✓ Alcool
- ✓ Aspirine
- ✓ Plaintes au sujet des problèmes gastro-intestinaux

- **Que faire ?**



## **L'approche des scores de propension: PS, IPTW**

- Non appropriée pour atténuer le biais des variables non mesurables omises



## **L'approche des variables instrumentales**

- Quel instrument ?
- La préférence de prescription des médecins
- Déterminant important de la prescription des AINS COX 2 sélectifs (*Solomon DH, et. al. 2003*)
- Dernière prescription d'un AINS ayant été prescrit par le médecin à un patient



**Quel processus ?**

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (5/14)

## Risque de complications gastro-intestinales (GI)

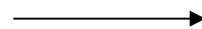
Faible

Modéré

Élevé



“Patient marginal”

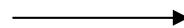


AINS non sélectifs

**AINS COX-2 sélectifs**

**AINS COX-2 sélectifs**

Médecin préférant les COX-2 sélectifs



AINS non sélectifs

AINS non sélectifs

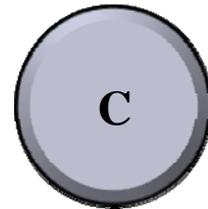
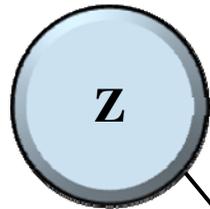
**AINS COX-2 sélectifs**

Médecin préférant les AINS non sélectifs

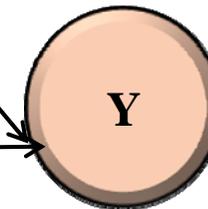
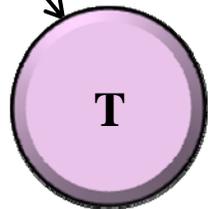
# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (6/14)

**Préférence du médecin**

AINS Cox-2 sélectifs



**Facteurs parasites liés au patient**  
(IMC, consommation alcool, cigarettes...)



**Saignements gastro-intestinaux**  
(GI)

**Traitement actuel**

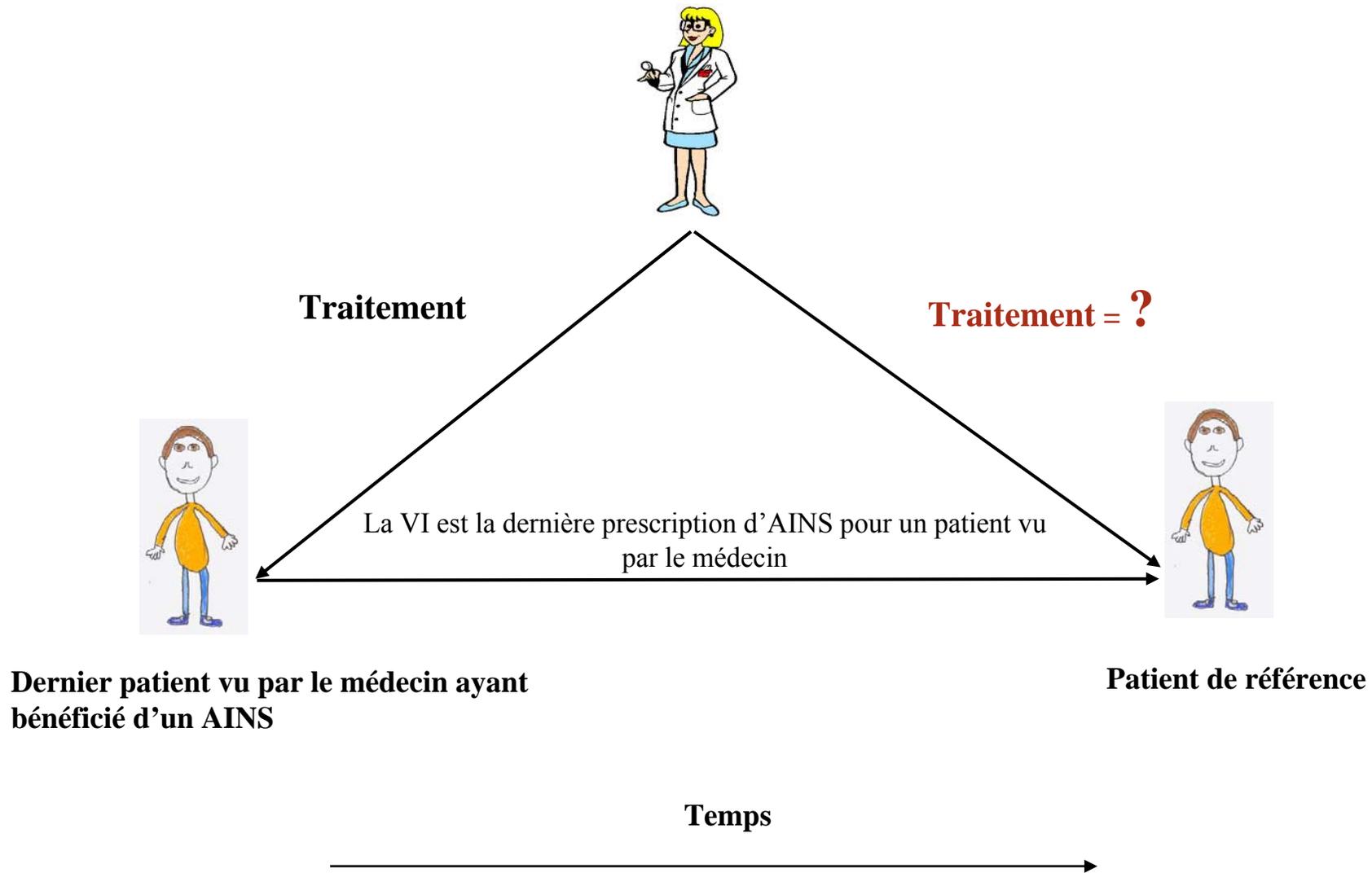
AINS Cox-2 sélectifs vs. AINS non sélectifs

**Exemple:**

10-Oct-2002 Patient 1 => COX2

11-Oct-2002 Patient 2 => IV = COX2 (quelque soit la prescription actuelle )

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (7/14)



# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (8/14)



**L'instrument doit être corrélé au traitement**

Prescription d'AINS du dernier patient reçu par le médecin (VI)	Prescription actuelle des AINS	
	AINS anti Cox-2 sélectifs T=1	AINS non sélectifs T=0
AINS anti COX-2 sélectifs Z=1	(77.3%)	(22.7%)
AINS non sélectifs Z=0	(45.5%)	(54.5%)

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (9/14)



**L'instrument ne doit pas être lié aux caractéristiques du patient**

Variable	AINS anti COX2 sélectifs (Z=1)	AINS non sélectifs (Z=0)
Sexe	84%	84%
Age > 75	73%	72%
Score de Charlson >1	<b>75%</b>	<b>73%</b>
Hospitalisation	<b>29%</b>	<b>27%</b>
Utilisation des anticoagulants (Warfarine)	<b>12%</b>	<b>10%</b>
Antécédents d'Ulcère peptique	3%	3%
Antécédents de complications GI (saignements)	1%	1%
Traitements GI concomitants	5%	5%
Traitements pour les complications gastro-intestinales	25%	24%
Polyarthrite rhumatoïde	4%	4%
Arthrose	<b>45%</b>	<b>41%</b>

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (10/14)

AINS: Différence de risque des saignements gastro-intestinaux (GI)

	Traitement actuel					Prescription selon le traitement du dernier patient reçu par le médecin				
	AINS anti COX-2		AINS non sélectifs		DR/100*	AINS anti COX-2		AINS non sélectifs		DR/100*
	N	Events	N	Events		N	Events	N	Events	
<b>GI dans 60 jours</b>	32 273	211	17646	110	<b>0.03 %</b>	25363	148	12479	99	<b>-0.21%</b>

Différence de risque brut DR

Que représente -0.21 % ?

\*= Différence de risque GI pour 100 patients entre les AINS anti COX-2 et les AINS non sélectifs

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (11/14)

□ Le calcul de l'effet brut de la VI est très simple

$$\text{IV} = \frac{E[Y|Z=1] - E[Y|Z=0]}{\Pr[T|Z=1] - \Pr[T|Z=0]}$$

$$\text{IV} = \frac{[\% \text{ des GI} | \text{AINS COX2 sélectifs}] - [\% \text{ des GI} | \text{AINS non sélectifs}]}{[\% \text{ COX-2} | \text{COX2 dernier traitement prescrit}] - [\% \text{ AINS non sélectif} | \text{AINS non sélectif dernier traitement prescrit}]}$$

$$\text{IV} = -0.21 / (77.3 - 54.5) = -0.21 / 22.8 = -0.92 \%$$

→ Effet brut VI

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (12/14)

## □ Synthèse des résultats avec et sans VI - Suivi de 60 jours

	<b>DR brut</b> IC 95%	<b>DR</b> (régression multivariée) IC 95%	<b>DR brut</b> <b>VI</b> IC 95%	<b>DR</b> <b>VI</b> (régression multivariée) IC 95%
<b>Saignement Gastro-intestinal après 60 jours</b>	<b>0.03</b> [-0.12, 0.18]	<b>-0.04</b> [-0.20, 0.10]	<b>-0.92*</b> [-1.74 ; -0.10]	<b>-1.02*</b> [-1.88 ; - 0.16]

- ✓ Méthodes VI vs. méthodes classiques → Résultats différents
- ✓ Biais de sélection / biais des variables omises semble exister → Intérêt de VI
- ✓ Effet protecteur des AINS COX2 sélectifs contre les GI

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (13/14)

## □ Résultats VI et des essais cliniques randomisés

<b>Suivi</b> <b>Design</b>	60 jours	120 jours
VI	<b>-1.02*</b> [-1.88 ; -0.16]	<b>-1.15*</b> [-2.20 ; -0.09]
Essai VIGOR (Polyarthrite rhumatoïde)	<b>-0.47</b> [-0.83 ; -0.12]	<b>-0.65*</b> [-1.08 ; -0.22]
Essai CLASS (Polyarthrite rhumatoïde ou arthrose)	Non reporté	Non reporté

### ➤ Suivis de 60 et 120 jours

- ✓ Méthode VI et essais cliniques randomisés: résultats assez concordants
- ✓ Effet protecteur contre les GI (les saignements Gastro intestinaux)

# Prescription des AINS sélectifs et non sélectifs (14/14)



**VI atténue le biais mais ne se substitue pas à la randomisation**

Constat	Interprétation	Conséquence
Faible association avec: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Age</li><li>▪ Arthrose</li><li>▪ Hospitalisations</li></ul>	▪ Catégorie des « case-mix » patients -> <i>Risque de confusion</i>	La condition d'exclusion n'est pas complètement vérifiée
Faible association avec:  WARFARINE	Patients à risque utilisant des traitements concomitants  -> <i>Augmente le risque des GI</i>	
Effet de l'IV sur le traitement prescrit: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Global = 23%</li><li>▪ Sous population (GI) = 19%</li></ul>	-> Traces d'hétérogénéité entre les sous-populations	Une légère sous-estimation de l'effet global du traitement

# Bonnes pratiques des Variables Instrumentales

1) Evaluer l'importance du biais de sélection / variables non mesurables



2) Rationnel pour justifier l'utilisation de l'instrument



3) L'instrument doit être fortement corrélé au traitement



4) VI non corrélée aux caractéristiques des patients et l'offreur de soins



5) Evaluer l'hétérogénéité entre les sous-groupes et réaliser des analyses de sensibilité



6) Comparer avec les méthodes standards et les essais cliniques



7) Discuter le contrôle du biais, la pertinence du design et la dimension de l'effet causal



# Conclusion

## Approche des Variables Instrumentales

<b>Adéquate</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Atténuer le biais de sélection / des variables non mesurables</li></ul>
<b>Attirante</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Source de variation permettant d'identifier un effet causal</li></ul>
<b>Exigeante</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hypothèses -&gt; validité de l'instrument</li><li>○ Données requises -&gt; nombre de sujets importants</li></ul>
<b>Champs d'applications</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Efficacité comparative en vie réelle (effectiveness)</li><li>○ Essais cliniques avec problème d'observance</li></ul>
<b>Challenge</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Apprécier l'importance du biais de sélection / des variables non mesurables</li><li>○ Développer « <i>en AMONT</i> » des instruments dès la conception du design</li></ul>

# Références

**Angrist JD, Imbens GW, Rubin DB.** Identification of causal effects using instrumental variables. *Journal of the American Statistical Association.* 1996;81:444-455

**Brookhart MA, Rassen JA, Schneeweiss S.** Instrumental variable methods in comparative safety and effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010

**Brookhart MA, Wang PS, Solomon DH, Schneeweiss S.** Evaluating short-term drug effects using a physician-specific prescribing preference as an instrumental variable. *Epidemiology.* May 2006;17(3):268-275

**Cameron AC, Trivedi PK.** *Microeconometrics : Methods and Applications* Cambridge University Press, New York, May 2005

**Chen Y, Briesacher BA.** Use of instrumental variable in prescription drug research with observational data: a systematic review, *J Clin Epidemiol* , 2011 Jun;64(6):687-700

**Kenedy P.** *a Guide to Econometrics* , MIT Press, Cambridge, 5<sup>ème</sup> edition, 1996

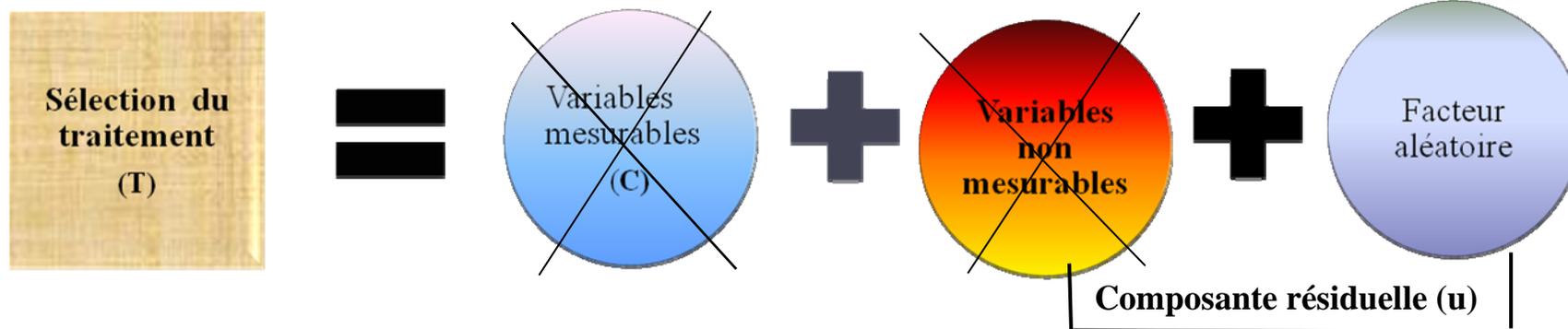
**McClellan M, McNeil BJ, Newhouse JP.** Does more intensive treatment of acute myocardial infarction in the elderly reduce mortality? Analysis using instrumental variables. *JAMA.* Sep 21 1994;272(11):859-866

**Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Levin R, Avorn J.** Determinants of selective cyclooxygenase-2 inhibitor prescribing: are patient or physician characteristics more important? *Am J Med* 2003 Dec 15;115(9):715-20

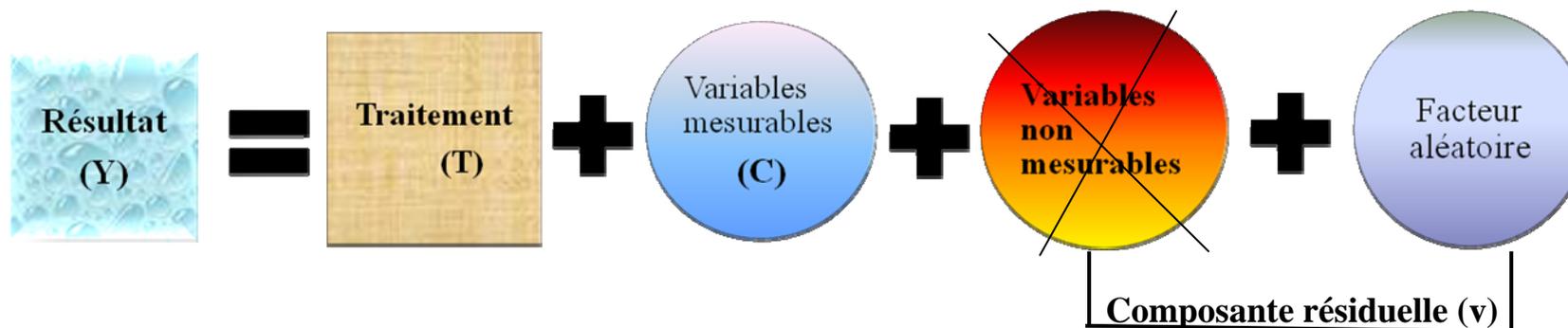
**Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ.** Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA.* 2007 Jan 17;297(3):278-85

# Annexe 1: Idée de base des variables instrumentales (1/2)

Une variable  $Z$  fortement corrélée au traitement



.....qui neutralise la mauvaise variation de T corrélé avec la composante résiduelle de Y



# Annexe 1: Idée de base des variables instrumentales (2/2)

## □ Equations

▪ Traitement :  $T = \alpha_0 + \alpha_1 Z + \mu$  (1)

▪ Résultat :  $Y = \beta_0 + \beta_1 T + \beta_2 C + v$  (2)

## □ La variation du traitement T a 2 composantes:

- La composante non corrélée avec l'erreur  $v$  (“bonne” variation)
- La composante corrélée avec l'erreur  $v$  (“mauvaise” variation)

## □ L'idée de base de la méthode des variables instrumentales est:

- d'isoler la “bonne” variation
- et de «neutraliser» “la mauvaise” variation

## Annexe 2: Estimation des variables instrumentales

La méthode d'estimation classique = doubles moindres carrés ordinaires (**2MCO**)

**Etape I:** Estimation de (1) par les MCO pour obtenir une composante prédite et un terme résiduel

$$\begin{array}{ll} \text{Valeur prédite de T :} & \hat{T} = \hat{\alpha} + \hat{\alpha}_1 Z \\ \text{Terme résiduel :} & \hat{\mu} \end{array} \quad (3)$$

**Etape II:** Intégration de la valeur prédite de T de (1) dans (2) pour estimer son effet sur le résultat Y

$$Y = \gamma_0 + \gamma_1 * (\text{valeur prédite de T}) + \gamma_2 C + v \quad (4)$$



**Estimateur VI**

### Note:

- VI classique: 2MCO
  - ❖ Le logiciel STATA<sup>®</sup> estime directement 2MCO (fonction: **IVREG**)
  - ❖ Le logiciel SAS<sup>®</sup> estime les 2MCO en spécifiant séparément les étapes **(I)** et **(II)** (fonction: **proc QLIM**)
  
- Une autre variante des VI: fonction **IVPROBIT** (implémentée sous STATA<sup>®</sup>)