

# Un biais de publication surestime l'association entre le génotype de SLCO1B1 et les symptômes musculaires associés aux statines

Arthur Gougeon\* <sup>1,2</sup>, Ikram Aribi <sup>1</sup>, Sofia Guernouche <sup>3</sup>, Jean-Christophe Lega <sup>1,4,5</sup>, James Wright <sup>6</sup>, Céline Verstuyft <sup>7</sup>,  
Audrey Lajoinie<sup>2</sup>, François Gueyffier <sup>1</sup>, Guillaume Grenet <sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive UMR CNRS 5558, Université Lyon 1, Université de Lyon, Villeurbanne, France

<sup>2</sup> RCTs, Lyon, France

<sup>3</sup> Service de neurochirurgie pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

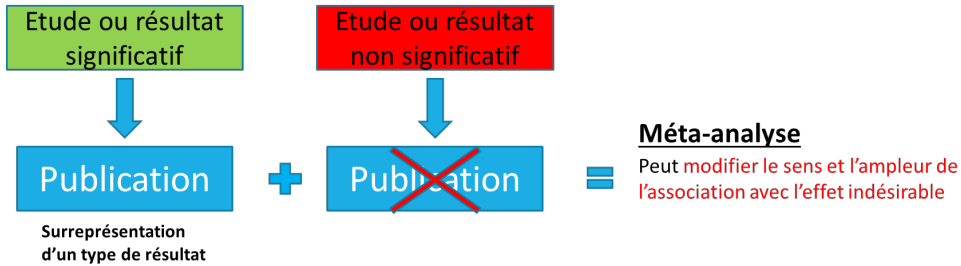
<sup>4</sup> Service de Rhumatologie, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

<sup>5</sup> Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie, Pôle Santé Publique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

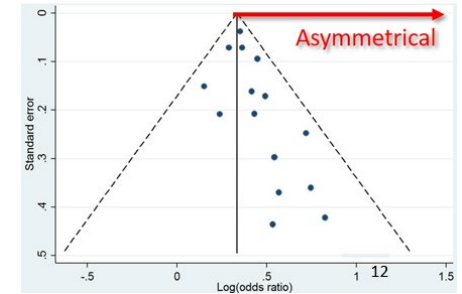
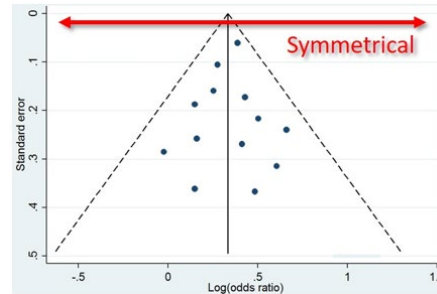
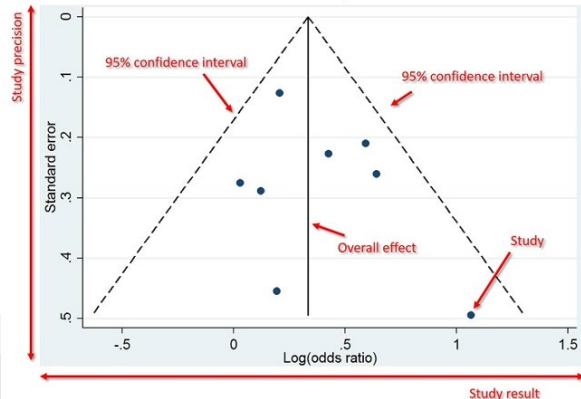
<sup>6</sup> Department of Anesthesiology, Pharmacology and Therapeutics, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

<sup>7</sup> Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, France

## Biais de publication et méta-analyse



## Evalué par le funnel plot (recommandation de la Cochrane)



Risque de biais de publication



Les symptômes musculaires (**SAMS**) = **principal effet indésirable des statines**, pouvant **limiter l'observance** à ce traitement



Plusieurs variants du gène SLC01B1 sont suspectés d'être associés à un surrisque de SAMS



En **2022**, le Consortium international de Pharmacogénétique clinique (CPIC) publie des recommandations visant à **adapter le traitement par statine en fonction du génotype de SLC01B1**

## Mais ...



Deux **méta-analyses** sont évoquées la **possibilité qu'un biais de publication impact l'association** entre SLCO1B1 et les SAMS

- Sans clairement le mettre en évidence
- Sans reprendre ce risque dans leurs conclusions



**Evaluer la présence et l'impact** d'un potentiel **biais de publications** sur l'association entre le génotype de **SLCO1B1** et les **SAMS**



## Revue systématique des revues systématiques et méta-analyses sur l'association

### 1 Détection du biais de publication

- Inspection visuelle du **Funnelplot** et Test d'**Egger**



### 2 Evaluation de l'**impact** du biais de publication sur l'association

- Trim and Fill production d'un **Oddsratio ajusté** ( $OR_{T\&F}$ )
- Evaluation de l'Impact avec le rapport des OR (OR Ajusté / OR non-ajusté)  
**Variation (%)**




#### Analyse de sensibilité avec Robust Bayesian Meta-Analysis (RoBMA)

- Détection : RoBMA Bayes Factor (présence / absence de biais de publication)
- Impact : OR Ajusté ( $OR_{RoBMA}$ ) et Variation en %

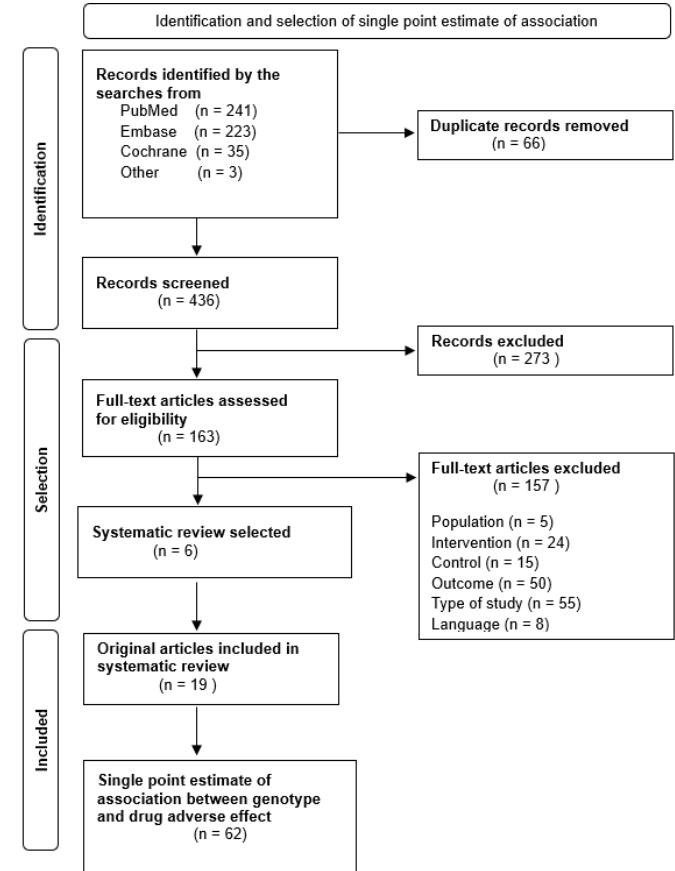
## Sélection/ inclusion

-  6 revues systématiques = 19 études originales
-  62 estimations ponctuelles SLCO1B1-SAMS

## Caractéristiques

-  8 Cohortes / 11 Cas -Témoins
-  3 Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) de SLCO1B1
-  5 types de statines

## Sélection et caractéristiques des études







L'OR évoque un **surrisque de SAMS d'environ 31%** chez les individus possédant l'un des trois variant de SLCO1B1 par rapport aux wild type

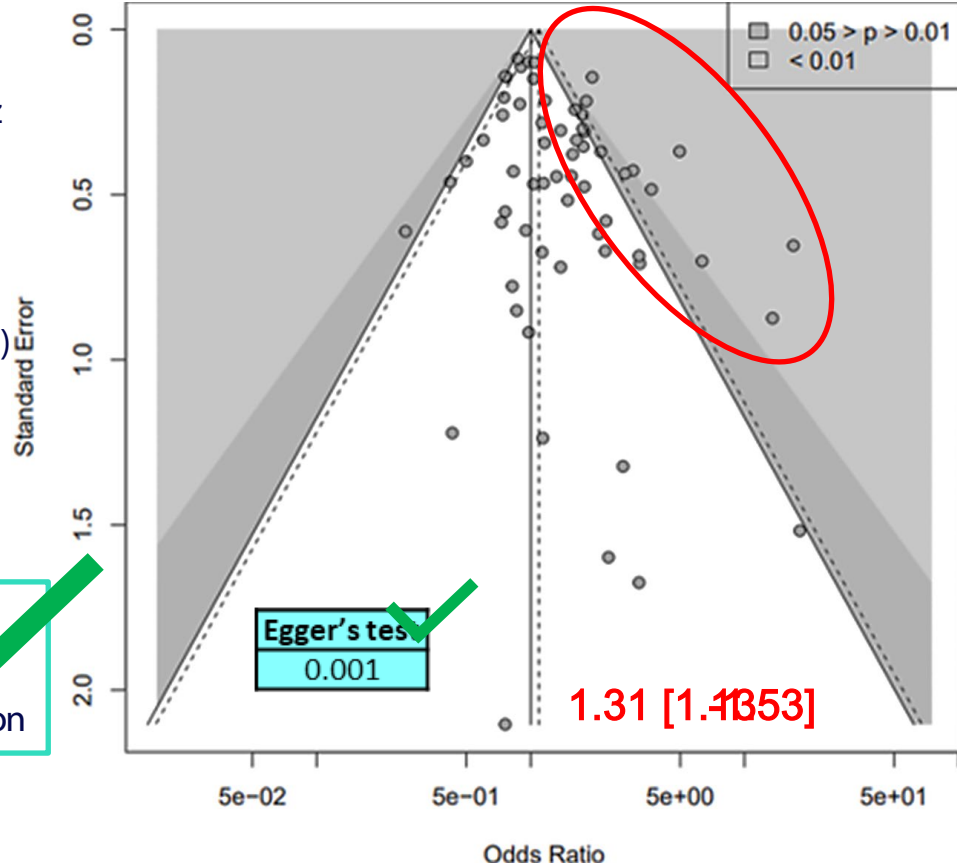
### Détection du biais de publication

1

-  **Asymétrie à droite** (surrisque de SAMS) évocatrice d'un biais de publication
-  **Confirmé par le test d'Egger**

### Analyse de sensibilité *RoBMA*

-   $BF_{\text{biais de publication}} = 18$   
Preuve solide de la présence d'un biais de publication



### Ajustement du biais de publication par Trim and fill

#### Perte de la significativité statistique

$$OR_{\text{Brut}} = 1.31 [1.13-1.53] \rightarrow OR_{\text{T\&F}} = 1.07 [0.89-1.30]$$

### Evaluation de l'Impact du biais de publication

#### Variation (%) = **surestimation** de l'association d'environ **18%** liée au **biais de publication**

#### *Analyse de sensibilité*

-  Ajustement = **perte de la significativité** statistique
-  Variation (%) = surestimation d'environ 22%



## Les résultats se sont confirmés dans 5 des 8 sous-groupes

### Par type de SNPs



Exemple de rs4149056 (principal SNP incriminé dans les SAMS)

Détection (Funnel + Egger + RoBMA)

Evaluation de l'impact (surestimation de 25% à 31%)

### Par type de statine



Exemple de la simvastatine (principale statine visée par les recommandations)

Détection (Funnel + Egger + RoBMA)

Evaluation de l'impact (34% - 40%)

## Discussion

- ❏ Limites des méthodes détections / ajustements du biais de publication
- ❏ Umbrella review peut-être non exhaustive

## Conclusion

- ❏ Les recommandations du CPIC sont basées sur une littérature biaisée
- ➔ Adapter le traitement par statine risque potentiellement d'entraîner la perte du bénéfice cardiovasculaire des statines!**



RCTs



LBBE

cnrs



Merci pour votre attention

L'étude en intégrale →



28 juin 2024