

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comprendre le principe des “modèles de risque compétitif” : nouveau gold standard dans les études pronostiques ?



T. PEZEL
Service de Cardiologie,
CHU Lariboisière, PARIS;
Unité Inserm-UMR 942, PARIS.

Dans le cadre d'une étude pronostique, l'objectif est en général d'évaluer l'association statistique existant entre la mesure d'une variable d'intérêt (biomarqueur, facteur d'exposition...) et la survenue d'un événement clinique. Comme nous l'avons déjà abordé au sein de cette rubrique, afin de s'amender du risque de facteur de confusion potentiel lors de la mesure de cette association, réaliser une analyse multivariée permettant un ajustement sur ces facteurs de confusion est devenu la règle. Cela permet d'évaluer s'il existe bien une association “indépendante” entre la variable d'intérêt mesurée et la survenue de l'événement étudié. Dans ce sens, le modèle statistique le plus couramment utilisé pour ce type d'analyse est le modèle de Cox. Cependant, depuis déjà plusieurs années, la quasi-totalité des grands journaux de cardiologie exige systématiquement l'utilisation de modèles statistiques plus complexes, tenant compte de ce qu'on appelle le “risque compétitif entre les événements”. Ce type de modèle, bien plus exigeant et spécifique dans son analyse que le traditionnel modèle de Cox, est de plus en plus souvent utilisé dans les grands essais cliniques. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi dans cet article d'expliquer simplement le principe du risque compétitif et de développer les points clés permettant de comprendre le résultat d'un modèle utilisant une analyse en risque compétitif.

À quoi correspond concrètement le “risque compétitif” ?

Lorsqu'on réalise un suivi clinique d'une cohorte de patients dans le cadre d'une étude pronostique, plusieurs événements peuvent survenir: infarctus du myocarde, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, passage en fibrillation auriculaire, mortalité d'origine cardiovasculaire ou non cardiovasculaire...

Force est de constater que ces différents événements ne sont pas indépendants les uns des autres. En effet, un patient présentant par exemple un infarctus du myocarde a par conséquent un risque plus élevé de mourir d'une cause cardiovasculaire. Il ne serait donc pas tout à fait juste d'étudier séparément la survenue de l'infarctus du myocarde ou de la mort d'origine cardiovasculaire sans tenir compte réciproquement de l'autre événement. C'est pourtant ce

Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

que propose l'utilisation d'un modèle statistique traditionnel comme le modèle de Cox. **Ainsi, dans le cadre de l'utilisation du modèle de Cox, on**

ne tient pas du tout compte du lien qui existe entre les différents événements et on ne regarde que la survenue des événements, isolément.

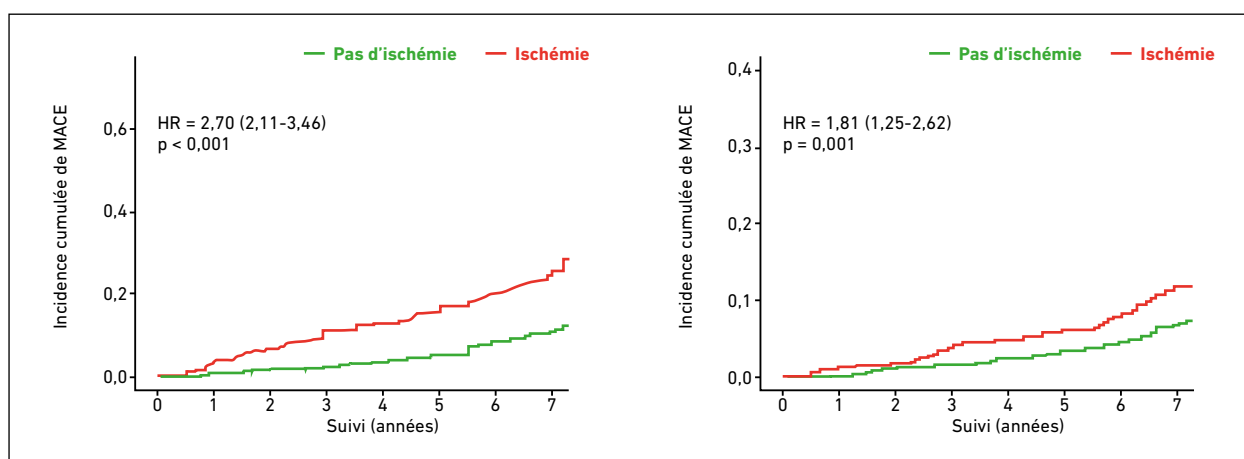
Le fait de ne pas prendre en compte l'existence d'un risque compétitif entre les événements lors de la réalisation d'un modèle de Cox entraîne **un risque de surestimer**

Exemple des courbes de survie avec *subdistribution hazard ratio* (sHR) pour l'évaluation d'un critère composite

Étude pronostique évaluant la valeur pronostique de l'ischémie détectée par IRM de stress avec comme critère de jugement principal la survenue de MACE défini par "infarctus du myocarde non mortel" ou "mortalité de cause cardiovasculaire" (d'après Pezel *et al.*, *Circ Cardiovasc Imaging*, 2021).

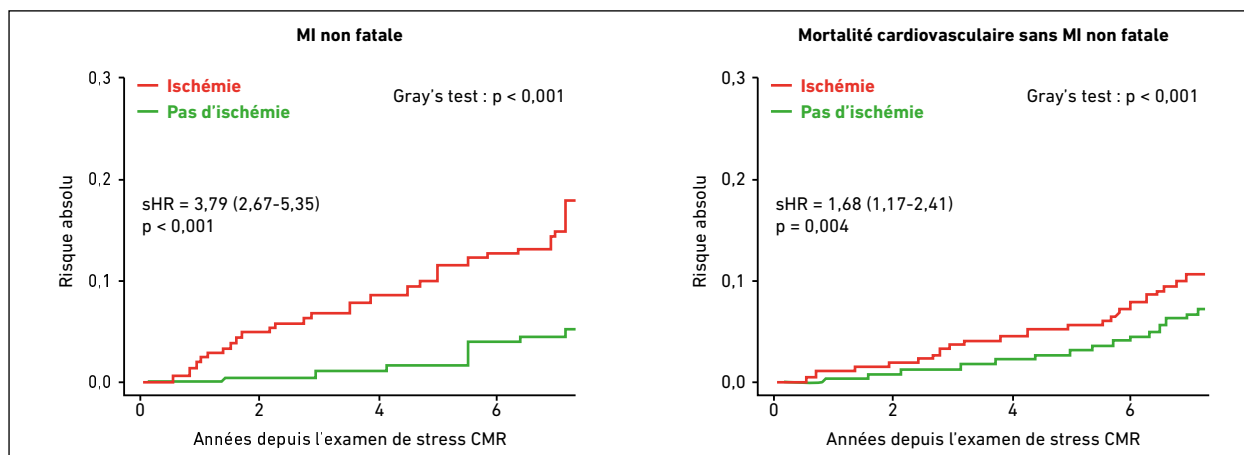
Étape 1 : modèle de Cox traditionnel

Dans cette étude l'association entre "ischémie" et la survenue du critère de jugement composite (MACE) était évaluée par un modèle de Cox avec un HR à 2,70. À noter, un HR à 1,81 de l'ischémie pour prédire la survenue de mortalité de cause cardiovasculaire à l'aide d'un modèle de Cox (voir ci-dessous).



Étape 2 : modèle de Fine & Gray

Puis les auteurs ont réalisé une évaluation de chaque événement constituant le critère composite ("IDM non mortel" ou "mortalité cardiovasculaire") à l'aide d'un modèle de Fine & Gray tenant compte du risque compétitif entre ces deux événements. Sur la figure ci-dessous, on retrouve des courbes de survie d'incidence cumulée de Fine & Gray tenant compte du risque compétitif, ainsi, que la valeur des sHR pour chaque événement sHR à 3,79 pour "IDM non mortel" et sHR à 1,68 pour "mortalité cardiovasculaire". On remarquera que le sHR à 1,68 (p = 0,004) de la mortalité cardiovasculaire avec Fine & Gray est plus bas que le HR à 1,81 (p < 0,001) mesuré par le modèle de Cox ! C'est un bel exemple qui montre que le modèle de Cox classique présente un risque non négligeable de surestimer les résultats mesurés.



Encadré 1 : Analyse en risque compétitif avec modèle de "Fine & Gray".

ou sous-estimer certaines associations. Par exemple, imaginons que la valeur d'un biomarqueur (score calcique coronaire) soit très fortement prédictive du risque d'infarctus du myocarde à long terme, mais peu prédictive du risque de mortalité cardiovasculaire. Si l'on réalise un modèle de Cox évaluant la valeur pronostique de ce biomarqueur pour prédire la survenue de la mortalité cardiovasculaire, le *hazard ratio* mesuré sera alors surestimé car "drivé" par l'association qui existe entre ce biomarqueur et l'infarctus du myocarde, laquelle à son tour augmente le risque de survenue de mortalité cardiovasculaire.

Méthode pour prendre en compte le risque compétitif

Afin d'adresser ce risque de sous-estimer et surtout de surestimer les associations mesurées, les statisticiens ont développé des modèles plus complexes tenant compte de ce risque compétitif. Il existe en réalité plusieurs approches statistiques permettant de réaliser une analyse temps-dépendante (*time-event analysis*), capables de prendre en compte l'exemple des risques compétitifs mentionnés plus haut. Les deux principales méthodes employées aujourd'hui sont : – l'emploi d'un **modèle de Fine & Gray** +++ : c'est aujourd'hui la référence la plus utilisée des modèles d'évaluation du risque compétitif (devenu incontournable pour une publication dans *Circulation*, *JACC* et *European Heart Journal*); – ou en alternative, l'utilisation d'un modèle de Cox ordinaire en considérant les temps de survenue de l'événement d'intérêt (mortalité de cause cardiovasculaire) comme censuré à droite, au moment de la survenue de l'événement à risque compétitif (la mortalité cardiovasculaire, par exemple).

Le modèle de Fine & Gray permet ainsi de prendre en compte le risque compétitif en s'intéressant à un taux d'événement directement lié à l'incidence de l'événement d'intérêt. L'expression du résultat sera alors sous la forme de *subdistribu-*

tion hazard ratio (sHR), et non plus d'un *hazard ratio* (HR) classique. On peut donc retenir que **le sHR mesuré sera plus spécifique et donc plus exigeant statistiquement que le *hazard ratio* traditionnel obtenu à partir d'un modèle de Cox**. Conceptuellement, cette approche permet de calculer le taux de l'événement d'intérêt pour un instant infiniment court, parmi les patients qui n'ont pas présenté l'événement d'intérêt (mortalité cardiovasculaire, par exemple) ainsi que parmi ceux qui ont présenté l'événement à risque compétitif (infarctus du myocarde, par exemple) et qui auraient encore été suivis s'ils n'avaient pas eu l'événement d'intérêt. Autrement dit, les patients chez lesquels le risque compétitif est survenu sont considérés comme s'ils étaient toujours susceptibles d'avoir l'événement d'intérêt pour une certaine période de temps correspondant au temps de suivi qui leur serait resté en l'absence de survenue de cet événement.

Utilisation d'un modèle de risque compétitif pour les critères composites

Au-delà de l'évaluation de l'existence de risque compétitif entre différents événements partageant une histoire naturelle commune, l'utilisation d'un modèle de **Fine & Gray est aussi fortement recommandée afin d'évaluer les différents critères constituant un critère de jugement composite**. En effet, l'une des évaluations à réaliser sur un critère de jugement composite consiste à s'assurer de son caractère homogène, autrement dit du fait que chacun des critères constituant le composite participe significativement au résultat global du critère composite. Ainsi, on peut retenir qu'il est fréquent d'**utiliser un modèle de Cox traditionnel pour évaluer la mesure du critère de jugement principal composite**. Puis, d'utiliser un **modèle de Fine & Gray pour évaluer la valeur pronostique de chacun des critères constituant le critère composite**, en tenant compte du risque compétitif existant entre ces critères.

Prenons l'exemple d'un critère de jugement principal de type MACE défini par la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un décès d'origine cardiovasculaire. Il est alors recommandé d'évaluer la valeur pronostique de la survenue de MACE à l'aide d'un modèle de Cox, puis d'utiliser un modèle de Fine & Gray pour évaluer séparément la survenue d'un infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire (**encadré 1**).

Cela remet-il en question certains grands résultats de la littérature publiés ces dernières décennies ?

C'est justement cela le plus fascinant ! De nombreux experts méthodologistes et biostatisticiens soulignent le fait que la grande majorité des études réalisées depuis les années 2000 (et même avant) et utilisant uniquement un modèle de Cox traditionnel ont probablement eu tendance à mettre en lumière des associations pronostiques peu ou pas significatives, si elles avaient été évaluées à l'aide d'un modèle de Fine & Gray tenant compte du risque compétitif... Vous l'aurez compris, nous vivons une période absolument exaltante, car de plus en plus exigeante et sélective pour l'obtention de ces résultats statistiques ! Cela explique probablement en partie le nombre croissant d'études négatives présentées chaque année lors des congrès... à l'instar du nombre d'études négatives présentées très récemment à l'ESC 2021.

POUR EN SAVOIR PLUS

- FINE JP, GRAY RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*, 1999;94:496-509.
- PEZEL T, HOVASSE T, KINNEL M *et al.* Long-Term Prognostic Value of Stress Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With History of Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2021;14:e012374.
- PEZEL T. Réussite à la lecture critique d'article scientifique. Éditions Estem-Vuibert, 2020;5^e édition.