

■ Auteur



Sandrine KATSAHIAN
PH en santé publique
et chercheuse en
biostatistique.

Expertise :

Elle est spécialisée dans les données de survie et notamment dans l'analyse des risques compétitifs.

Déclaration publique d'intérêts :

Aucun.

Correspondance :

MD PhD
Unité Recherche
Clinique Mondor
8, avenue du
Général Sarrail
94010 Créteil Cedex
sandrine.katsahian@hmn.aphp.fr

Coécrit avec

Hugo Varet

Ingénieur statisticien,
spécialisé dans les
sciences de la vie.
Il étudie en particulier
les modèles à risques
compétitifs et les
modèles multi-états.

MOTS CLÉS

SURVIE,
KAPLAN-MEIER,
RISQUES COMPÉTITIFS,
INCIDENCE CUMULÉE,
ÉVÉNEMENT D'INTÉRÊT.

Incidence cumulée et risques compétitifs : ça veut dire quoi ?

Lors de l'analyse de délais de survenues d'événements, il arrive parfois que d'autres événements, dits concurrents, empêchent d'observer celui d'intérêt. Des méthodes statistiques existent pour faire face à ce type de situation et il est nécessaire de les utiliser afin d'éviter tout biais dans les résultats.

Incidence cumulée et Kaplan-Meier

Dans un essai clinique ou une étude de cohorte, la mortalité est couramment utilisée comme critère de jugement. Son analyse passe souvent par le tracé de courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier (1958) : à chaque instant t , on estime le pourcentage de patients toujours en vie. Cette méthode permet de prendre en compte les patients censurés, c'est-à-dire ceux étant en vie à la fin de leur suivi. Une autre façon d'analyser la mortalité est de tracer la courbe d'incidence cumulée : à chaque instant t , on estime le pourcentage de patients décédés. Si on note KM la courbe de survie de Kaplan-Meier, alors la courbe d'incidence cumulée s'obtient en traçant la courbe $1-KM$ (Kleinbaum et Klein, 2005). Ainsi, la courbe d'incidence cumulée vaut 0 pour $t=0$ et 1 lorsque t tend vers l'infini (tous les patients seront décédés). Les courbes d'incidence cumulée permettent également d'analyser la survenue d'autres types d'événements, tels que la rechute d'une maladie par exemple. Dans ce cas, on estime à chaque instant t la proportion de patients ayant rechuté.

Risques compétitifs

Origine

Dans certains cas, un sujet peut être à risque de subir plusieurs événements différents (**figure 1**) : les événements sont en concurrence les uns avec les autres ; on est alors en situation de risques compétitifs. Pour un sujet donné, au maximum un événement (noté \mathcal{E}) parmi les K sera observé. Si aucun événement ne survient, le sujet est alors censuré à la fin de son suivi ($\mathcal{E} = 0$). Le plus souvent, les différents événements en compétition sont des causes de décès. Par exemple, un sujet peut décéder à cause d'un cancer, d'un problème cardiaque, d'un accident, etc. L'utilisation des risques compétitifs est également nécessaire lorsqu'un événement empêche d'observer celui d'intérêt. Par exemple, le décès peut se produire avant d'observer la rechute d'une maladie. En résumé, on utilise les modèles à risques compétitifs lorsque la survenue d'un événement tiers modifie la probabilité d'observer l'événement

d'intérêt. En pratique, on fixe un seul événement d'intérêt ($\mathcal{E} = I$) parmi les K : c'est celui-ci qui sera l'objet de l'étude.

Représentations

En présence de risques compétitifs, on analyse classiquement l'événement d'intérêt grâce à sa courbe d'incidence cumulée. Une première façon de l'obtenir est d'utiliser la méthode de Kaplan-Meier, comme on pourrait le faire en l'absence de compétition : les événements en compétition sont considérés comme des censures et on trace la courbe $1-KM$.

Dans le cadre de risques compétitifs, une façon plus appropriée de tracer l'incidence cumulée est la méthode de Kalbfleisch et Prentice (1980). En effet, cette dernière prend en compte l'information apportée par la survenue des événements en compétition avant l'événement d'intérêt. La courbe ainsi obtenue vaut 0 lorsque $t=0$ et tend vers une valeur strictement inférieure à 1 lorsque t tend vers l'infini (les patients n'auront pas tous subi l'événement d'intérêt). De plus, Gooley et al. (1999) ont montré que la méthode $1-KM$ avait tendance à surestimer l'incidence cumulée réelle de l'événement d'intérêt lorsque les événements ne sont pas indépendants (**figure 2**). Aussi, le biais introduit par cette surestimation peut amener à des conclusions erronées dans le cadre d'essais cliniques ou d'études de cohorte.

Il existe une autre méthode graphique d'analyse d'événements en compétition : la Courbe de Probabilité Conditionnelle (CPC). Cette technique moins répandue est détaillée dans le livre de Kleinbaum et Klein (2005).

Applications en hématologie

Dans le cadre d'études dans le domaine de l'hématologie, on peut avoir recours à l'utilisation de modèles à risques compétitifs dans plusieurs situations. Par exemple, lorsqu'on analyse la rechute ou la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), le décès est un événement en compétition : il modifie la probabilité de survenue de l'événement d'intérêt s'il intervient avant celui-ci. Aussi, si on analyse le décès, il peut être intéressant de considérer la rechute en tant qu'événement concurrent. En effet,

une rechute modifie considérablement la probabilité de décéder.

Utilisation de modèles statistiques : prise en compte de variables explicatives

En présence de risques en compétition, il est possible de comparer deux ou plusieurs courbes d'incidence cumulée grâce au test de Gray (1988). Une p-valeur inférieure au seuil α fixé (généralement 5 %) indiquera que la survenue de l'événement d'intérêt est significativement différente entre les groupes. L'extension de ce test à plusieurs variables est le modèle de Fine et Gray (1999). Ce modèle est semblable au célèbre modèle de Cox (1972) dans le sens où il permet d'évaluer l'impact de plusieurs variables (genre, âge à l'inclusion, etc.) sur la survenue de l'événement d'intérêt. Les résultats ainsi obtenus s'expriment en termes de risques relatifs (*sub Hazard Ratios*). Le **tableau 1** résume les méthodes à appliquer selon que l'événement d'intérêt soit ou non en compétition avec d'autres événements. Il existe un autre type de modèle permettant d'analyser des risques compétitifs : le modèle de Lunn-McNeil. Ce dernier, bien que peu connu, permet d'analyser simultanément tous les événements concurrents possible au sein d'un seul et même modèle. Il est détaillé dans le livre de Kleinbaum et Klein (2005).

En pratique

Les principaux logiciels de statistique possèdent des outils qui permettent de tracer des courbes d'incidence cumulée et de construire les modèles cités ci-dessus. Par exemple, la librairie *survival* du logiciel R contient des fonctions pour tracer et comparer des courbes de Kaplan-Meier (1958) et pour construire des modèles de Cox (1972). La librairie *cmprsk* du même logiciel permet de tracer des courbes d'incidence cumulée grâce à la méthode de Kalbfleisch et Prentice (1980) et de

construire des modèles de Fine et Gray (1999). Avec le logiciel SAS, la procédure *LIFETEST* permet de tracer et comparer des courbes de Kaplan-Meier (1958). Pour construire un modèle de Cox (1972), il faut utiliser la procédure *PHREG*. Ensuite, en présence de risques concurrents, la macro-fonction *cuminc* de Rosthoj et al. (2004) permet de tracer des courbes d'incidence cumulée. En revanche, sous SAS, il n'existe pas de moyen simple pour construire des modèles de Fine et Gray (1999).

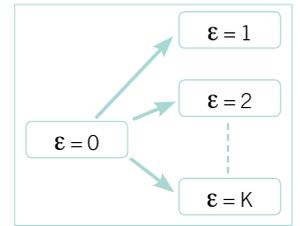
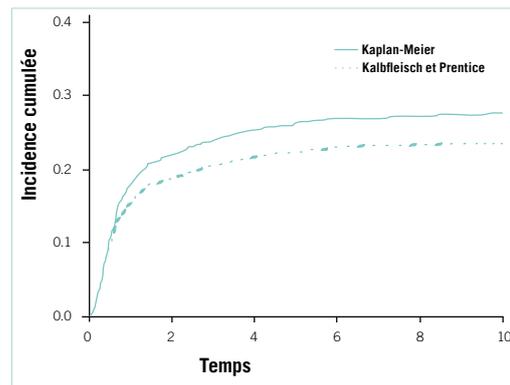


Figure 1 : Schéma des risques compétitifs

Figure 2 : Surestimation de l'incidence cumulée de la rechute (données de l'EBMT)

Conclusion

En présence de risques compétitifs, il est important d'utiliser des modèles adaptés afin de prendre en compte le fait qu'un individu puisse décéder de différentes causes. Utiliser un modèle inadapté revient à transformer les événements en compétition en censures, et ainsi à se placer dans un monde fictif dans lequel les individus peuvent décéder seulement de l'événement d'intérêt.

Tableau 1 : Résumé des méthodes avec ou sans compétition

	Sans compétition	Avec compétition
Nombre de causes de décès possibles	1	$K > 1$
Courbe d'incidence cumulée	Méthode de Kaplan-Meier (1958)	Méthode de Kalbfleisch et Prentice (1980)
Comparaison de courbes d'incidence cumulée	Test du log-rank	Test de Gray (1988)
Modèles statistiques	Modèle de Cox (1972)	Modèle de Fine et Gray (1999)

■ Références

1. Gooley T-A et al. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators, *Statistics in Medicine*, Volume 18, Issue 6, pages 695-706, 30 March 1999.
2. Fine J and Gray R-J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk, *Journal of the American Statistical Association*, Vol. 94, No. 446 (Jun., 1999), pp. 496-509.
3. Gray R-J. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk, *The Annals of Statistics*, Vol. 16, No. 3 (Sep., 1988), pp. 1141-1154.
4. Cox D-R. Regression Models and Life-Tables, *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, Vol. 34, No. 2 (1972), pp. 187-220.
5. Kaplan E-L and Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations, *Journal of the American Statistical Association*, Vol. 53, No. 282 (Jun., 1958), pp. 457-481.
6. Kalbfleisch J-D and Prentice R-L. *The statistical analysis of failure time data*, Wiley, 1980.
7. Rosthoj S et al. SAS macros for estimation of the cumulative incidence functions based on a Cox regression model for competing risks survival data, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Volume 74, Issue 1, Pages 69-75, April 2004.
8. Kleinbaum D-G et Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*, 2nde édition, Springer, 2005.