

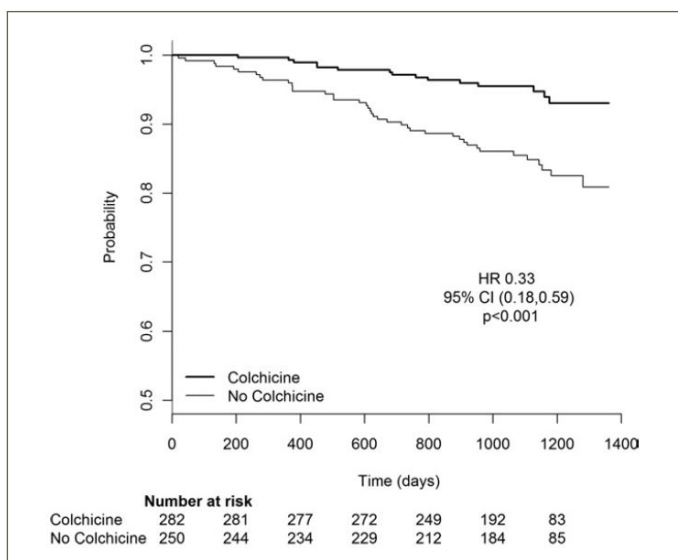
## Rapport de hasards (hazard ratio, HR) et risque relatif

Ce numéro de Minerva traite d'une étude contrôlée randomisée ouverte<sup>1,2</sup> portant sur l'effet de la prise de 0,5 mg de colchicine par jour chez des patients atteints d'une coronaropathie stable. Après un suivi de 36 mois en moyenne, le critère de jugement principal (composite combinant syndrome coronarien aigu, arrêt cardiaque et AVC) a été enregistré chez 15 des 282 patients (soit 5,3 %) du groupe colchicine et chez 40 des 250 patients (soit 16 %) du groupe placebo. Le rapport de ces risques est appelé **risque relatif** (RR) ; il vaut  $(15/282)/(40/250) = 0,33$  (IC à 95 % de 0,18 à 0,59), ce qui signifie que la colchicine diminue de 67 % le risque d'évènement cardiovasculaire.

L'étude a été menée de début septembre 2008 à fin mai 2012. Comme l'inclusion des patients s'est déroulée jusqu'en mai 2010, tous les patients inclus ont pu être suivis pendant minimum 24 mois et maximum 44 mois. Étant donné cette variation en termes de suivi, la durée du traitement des patients a varié, et les chercheurs ont décidé d'exprimer les résultats sous forme de rapport de hasards plutôt que de risque relatif.

Pour chaque patient, le « temps de survie » est déterminé, à savoir la période (en jours) entre la randomisation et l'enregistrement du critère de jugement principal ou la fin du suivi pour le patient sans enregistrement du critère de jugement principal, ce qui peut se produire du fait de la fin de l'étude ou du retrait prématuré du patient. Dans le premier cas, si le critère de jugement est enregistré pour le patient, il est possible de calculer le temps de survie « exact » du patient<sup>3</sup>. Si pas, le temps de survie est dit « censuré »<sup>4</sup>. En raison du fait que dans l'étude portant sur la colchicine peu de patients sont enregistrés avec le jugement principal, les données censurées étaient nombreuses.

À partir de ces données individuelles des patients, les auteurs ont ensuite pu établir une courbe de survie de Kaplan-Meier<sup>5,6</sup>.



L'axe des abscisses montre, pour chaque moment du suivi, le nombre de patients de chaque groupe chez qui le critère de jugement n'est pas encore enregistré (nombre à risque). L'axe des ordonnées donne, pour chaque moment du suivi et pour chaque groupe « la probabilité que le critère de jugement ne soit pas enregistré ».

Après 600 jours, ce hasard est de 0,98 dans le groupe colchicine contre 0,93 dans le groupe témoin. Ces chiffres correspondent à un risque respectivement de 0,02 et de 0,07 que le critère de jugement principal soit bien enregistré. Le rapport de ces risques, appelé rapport de risque ou risque relatif, est de 0,28 pour 501 patients, qui, pendant 600 jours, ont pu être suivis ou en d'autres termes recevoir le traitement. Après 1 200 jours, on peut calculer un risque relatif de 0,35. Concernant cette diminution de l'ampleur de l'effet, il faut toutefois tenir compte du fait qu'il s'agit d'une analyse en sous-groupes avec seulement 83 patients du groupe colchicine et 85 patients du groupe placebo qui ont été traités pendant 1 200 jours.

Mais ce qui intéresse surtout les cliniciens, c'est de savoir si la différence entre les courbes de survie des deux groupes est significative et pertinente et peut s'expliquer par le traitement (colchicine versus absence de colchicine). À cet égard, il convient de tenir compte également de l'influence des facteurs de confusion (en l'occurrence une différence quant à l'utilisation d'antagonistes du calcium et de bêtabloquants). Le **modèle de régression de Cox**, dit aussi **modèle à hasards proportionnels de Cox**<sup>7</sup>, permet ensuite de calculer un rapport de hasards (hazard ratio, HR) qui exprime le risque relatif estimé sur toute la durée de l'étude et qui tient compte de ces facteurs de confusion. Dans cette étude, les chercheurs sont ainsi arrivés à un rapport de hasards de 0,33 (IC à 95 % de 0,18 à 0,59). Ce rapport de hasards correspond donc ici parfaitement au risque relatif calculé plus haut. Cela signifie que la colchicine, indépendamment de la durée du traitement, diminue de 67 % le risque au niveau du critère de jugement composite. On pouvait s'y attendre étant donné que les courbes de survie divergeaient régulièrement dès le début et que les risques relatifs ont donc peu évolué au fil du temps<sup>5,7</sup>. Dans les études où cette divergence n'est pas régulière, le rapport de hasards n'est pas fiable, et l'évaluation de l'effet du traitement en fonction du temps suppose une analyse des courbes de survie. Par ailleurs, en cas de croisement des courbes de survie, on ne devrait pas calculer de rapport de hasards.

### Conclusion

Par comparaison au risque relatif, le rapport de hasards tient compte de la durée d'une intervention. Cette mesure exprime la différence entre le groupe intervention et le groupe témoin quant au nombre d'évènements qui se produisent pendant l'étude et elle tient aussi compte des facteurs de confusion. Le rapport de hasards n'est fiable que si les courbes de survie divergent de manière régulière au fil du temps.

### Références

- Christiaens T. Une faible dose de colchicine en prévention cardiovasculaire secondaire ? MinervaF 2013;12(10):119-20.
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2013;61:404-10.
- Sedgwick P. Hazards and Hazard ratio. BMJ 2012;345:e5980.
- Sedgwick P. Survival (time to event) data: censored observations. BMJ 2011;343:d4816.
- Petrie A, Sabin C. Medical Statistics at a glance. 3rd edition. Wiley-Blackwell 2009.
- Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2787-92.
- Sedgwick P. Cox proportional hazards regression. BMJ 2013;347:f4919.