

Fibrose hépatique et modèle de Markov

Sylvie Deuffic-Burban
CRESGE-LEM
CNRS UMR 8179 (Lille)

On sait combien la fibrose hépatique progresse plus vite chez les patients coinfectés VIH-VHC. Reste à en évaluer la vitesse de progression. Un travail intéressant sur 987 biopsies avec un modèle statistique de Markov donne des informations sur les facteurs influençant cette progression.

Les objectifs de cet article sont d'estimer les taux de progression de la fibrose C jusqu'à la cirrhose à partir des données de biopsies issues de cohortes hétérogènes et de démontrer que la nature de la cohorte peut influencer les estimations des taux de progression. Un modèle de Markov à covariables a été développé à partir des données de biopsie de 987 patients. Après ajustement, les taux de progression estimés diffèrent d'une cohorte à une autre : la probabilité à 20 ans de progression vers la cirrhose est de 12 % dans une cohorte hospitalière, 6 % dans une cohorte post transfusionnelle de registre national et 23 % dans une cohorte recrutée dans un centre

spécialisé. Ce travail conclue que la méthode de recrutement a une influence considérable sur la valeur estimée des taux de progression.

Approche multi-états

La connaissance de la progression de l'infection par le VHC est nécessaire pour déterminer les besoins en termes de ressources, pour alimenter les analyses coût-efficacité des traitements et aussi pour prédire le pronostic vital d'un individu. Les estimations disponibles sont issues de cohortes observationnelles, souvent très hétérogènes : cohortes post-transfusionnelles, cohortes de donneurs de sang contaminés par le VHC, études cliniques identifiant les patients suivis à l'hôpital, ou cohortes de population. Les biais de recrutement sont le souci principal pour estimer la progression de l'infection par le VHC, sachant que cette progression est lente et souvent asymptomatique. Elle est estimée habituellement au niveau individuel en divisant le changement entre 2 scores



Estimated progression rates in three United Kingdom hepatitis C cohorts differed according to method of recruitment
Sweeting M.J., De Andelis D., Neal K.R., Ramsay M.E., Irving W.L., Wright M., Brandt L., Harris H.E., TRENT HCV Study Group, HCV National Register Steering Group
Journal of Clinical Epidemiology, 2006, 59, 144-152

1 - Poynard T, Bedossa P, Opolon P, OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, DOSVIRC groups
« Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C »
Lancet, 1997, 349, 825-832.

2 - Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron A-J
« Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model »
J Viral Hepatitis, 2002, 9, 114-122

3 - Yi Q, Wang PP, Krahn M
« Improving the accuracy of long-term prognostic estimates in hepatitis C virus infection »
J Viral Hepat, 2004, 11, 166-74

consécutifs de fibrose par le délai entre ces 2 observations (méthode directe) ou en divisant le score de fibrose actuel par la durée de l'infection (méthode indirecte)¹. Cette approche suppose que le patient est entré dans le stade de fibrose au moment de l'observation et que le taux de progression est constant dans le temps.

Une alternative est l'estimation de la progression par une analyse de survie, en calculant la fonction de « survie » ou encore la probabilité de l'événement étudié, mais elle se limite aux cas où les patients sont soumis à un seul risque d'événements (par exemple, la cirrhose), à partir d'un seul stade transitoire (par exemple, la fibrose F2). L'approche multi-états de Markov, appliquée dans cette étude, est particulièrement appropriée à l'étude de la progression de la fibrose C^{2,3}, puisqu'elle permet une représentation en succession de stades. Il est possible d'estimer la « survie » à partir de plusieurs stades transitoires (par exemple, F0, F1, F2...). D'autre part, elle permet de prendre en compte le caractère « censuré » des données : une biopsie quantifie le stade de gravité d'un patient à un moment donné, mais ne nous informe pas sur la durée déjà passée dans ce stade ; de même, deux observations nous informent si le patient a évolué, mais ne nous indiquent pas à quel moment s'est effectuée la transition.

Trois cohortes

Les données analysées sont issues de 3 cohortes du Royaume-Uni : le registre national de contaminations post-transfusionnelles (n = 247), une cohorte de patients contaminés par le VHC et suivis à l'hôpital dans la région du Trent (n = 398 dont 10 inclus également dans la cohorte du registre national), et une cohorte de patients suivis dans un centre spécialisé, l'hôpital St Mary de Londres (n = 373 dont 21 inclus également dans la cohorte du registre national). Les biopsies réalisées sur les 987 patients inclus ont été codées selon le score de fibrose d'Ishak HAI (F0 = absence de fibrose à F6 = cirrhose) et classées dans cette étude en 3 stades : stade 1 = F0-F2, stade 2 = F3-F5 et stade 3 = F6. Tous les patients sont classés en stade 1 à la date d'infection. Les données dis-

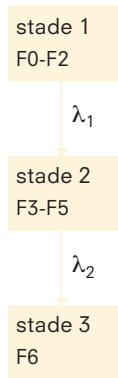
ponibles sont l'âge à l'infection (0-19, 20-29, ≥ 30 ans), la durée de l'infection (0-9, 10-19, ≥ 20 ans), l'âge à la biopsie (0-19, 20-29, 30-39, 40-49, ≥ 50 ans), le sexe, le génotype (1 vs non-1), l'origine ethnique, la consommation courante d'alcool (0, 1-19, 20-39, ≥ 40 unités par jour), la toxicomanie, la présence d'anticorps anti-VHB, et un score cumulé de tests mesurant la fonction hépatique (1 si 90 % des tests sont normaux, 0 sinon).

Modèle

L'approche multi-états dite de Markov repose sur la propriété suivante : la progression d'un individu d'un stade à un autre ne dépend que de son état présent et non pas de son histoire passée. Concrètement, cette propriété implique que la progression est sans mémoire. Prenons comme exemple un patient infecté en 1985, donc qui se trouve dans le stade 1 en 1985, qui a eu une biopsie en 1995 indiquant le stade 1, une biopsie en 1999 indiquant le stade 1, une biopsie en 2002 indiquant le stade 2, et une biopsie en 2006 indiquant le stade 2, alors la probabilité que ce patient soit dans le stade 3 en 2007 ne dépend que du fait qu'il était dans le stade 2 en 2006 et ne dépend pas de la progression passée jusqu'au stade 2. Cette hypothèse est acceptable et est admise communément. Par exemple, les estimations du taux de progression de la fibrose par la méthode directe ne tiennent pas compte du passé.

Les modèles de Markov sont homogènes dans le temps, s'ils ne dépendent pas du moment de la transition mais seulement de l'intervalle de temps entre 2 observations, ou dépendants du temps sinon. Par exemple un modèle dépendant du temps serait le cas où l'estimation de la progression porterait sur une période temps caractérisée par des nouveaux traitements, des interventions chirurgicales, etc. Les modèles de Markov sont irréversibles si le passage d'un stade au stade supérieur (du stade 1 au stade 2 par exemple) est possible alors que la transition inverse ne l'est pas (du stade 2 au stade 1), ou réversibles dans le cas contraire. Enfin, ils sont à temps discret ou à temps continu, c'est-à-dire que la durée passée dans un stade est une variable aléatoire distribuée selon une loi de Poisson ou une loi

exponentielle respectivement. L'analyse de Sweeting et al s'appuie sur un modèle de Markov homogène, à temps continu, et irréversible. Sa représentation graphique est la suivante :



où λ_1 et λ_2 sont les taux de progression de la fibrose entre les stades 1 et 2, et entre les stades 2 et 3 respectivement.

Analyse

Le modèle développé est adapté à chaque cohorte en ajustant sur les covariables identifiées comme étant significativement associées à la progression de la fibrose. Les covariables testées dans ce modèle sont définies plus haut : l'âge à l'infection, la durée de l'infection, l'âge à la biopsie, le sexe, le génotype, l'origine ethnique, la consommation courante d'alcool, la toxicomanie, la présence d'anticorps anti-VHB, et le score de fonction hépatique. Ces covariables sont introduites dans le modèle comme un facteur proportionnel des taux de progression de base, λ_1 et λ_2 .

$$\lambda_1(\lambda_1, \dots, \lambda_p) = \lambda_1 \exp(\lambda_1 X_1(t) + \dots + \lambda_p X_p(t))$$

$$\lambda_2(\lambda_1, \dots, \lambda_p) = \lambda_2 \exp(\lambda_1 X_1(t) + \dots + \lambda_p X_p(t))$$

Ce modèle suppose que les covariables ont le même effet sur les 2 transitions, car les auteurs précisent que la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour considérer des effets différents. En pratique, quand les données le permettent, il est intéressant de tester un effet différent des covariables selon la transition puis de vérifier que cet effet diffère bien statistiquement et que cette hypothèse améliore significativement l'ajustement du modèle aux données. Dans le cas contraire, il suffit de se ramener à un modèle plus simple où l'effet des covariables est identique sur chaque transition.

▮ Dans ce modèle, les probabilités de transition, P_{12} , P_{13} et P_{23} sur un intervalle de temps s'obtiennent facilement en fonction des taux de progression λ_1 et λ_2 . Chaque sujet va contribuer à la fonction de vraisemblance pour chaque transition observée. La fonction de vraisemblance est obtenue en multipliant toutes les contributions individuelles. Comme pour une analyse de régression classique, les covariables sont testées une à une dans le modèle et celles significativement associées à la progression de la fibrose selon le test du rapport de vraisemblance sont retenues pour l'analyse multivariée ($p < 5\%$).

Résultats

Les caractéristiques démographiques et épidémiologiques des patients issus de chaque cohorte sont présentées ainsi qu'une comparaison avec les sous groupes de patients sélectionnés pour cette analyse. Le temps à la 1^{re} biopsie est plus court dans la cohorte du registre national (7,6 ans) que dans les deux autres cohortes (16,6 ans et 16,3 ans). Parmi les patients de la cohorte hospitalière, 46 % ont eu plus d'une biopsie contre 13 % et 12 % dans les autres cohortes. Enfin, 28 % des patients de la cohorte hospitalière ont progressé contre 21 % dans la cohorte du registre national et 35 % dans la cohorte issue d'un centre spécialisé. Les covariables associées à la progression de la fibrose sont le type de cohorte (RR = 0,64 (IC95 % = 0,44–0,92) pour la cohorte du registre national ; RR = 1,39 (IC95 % = 1,10–1,74) pour la cohorte issue d'un centre spécialisé), l'âge à la biopsie (RR = 1,45 (IC95 % = 1,11–1,89) à 20-29 ans, RR = 1,87 (IC95 % = 1,30–2,70) à 30-39 ans, RR = 3,00 (IC95 % = 2,02–4,45) à 40-49 ans et RR = 6,82 (IC95 % = 4,65–10,00) à 50 ans et plus) et le sexe (RR = 1,43 (IC95 % = 1,14–1,81) pour les hommes).

▮ Ces estimations signifient par exemple que la cohorte issue d'un centre spécialisé a un taux de progression de la fibrose supérieur de 39 % de celui de la cohorte hospitalière, après ajustement sur l'âge à la biopsie et le sexe, ou encore que les hommes ont un risque plus élevé que les femmes de 43 %, après ajustement sur la cohorte et l'âge à la biopsie. Ainsi, si on considère un groupe de patients infectés en

Notes de lecture

moyenne à 25 ans, avec 60 % d'hommes et 25 % ayant un score de fonction hépatique normale, les taux de progression du stade 1 au stade 3 sont estimés à 12 % dans la cohorte hospitalière (IC95 % = 6–22), 6 % dans la cohorte du registre national (IC95 % = 3–13) et 23 % dans la cohorte issue d'un centre spécialisé (IC95 % = 14–37). A partir de cette analyse, il est possible de calculer les probabilités de progression de la fibrose C pour un sous groupe donné de patients.

Discussion

Les auteurs discutent les biais de sélection de leur étude comme la raison expliquant les différences obtenues entre les estimations des taux de progression de la fibrose C. Par exemple, la probabilité élevée estimée de progresser vers la cirrhose parmi les patients de la cohorte issue d'un centre spécialisé est une conséquence de la sélection de patients plus gravement atteints. L'analyse estime les taux de progression depuis l'infection conditionnellement au fait d'avoir été recruté dans la cohorte. Des patients non diagnostiqués, car asymptomatiques, ne vont pas être inclus dans les cohortes hospitalières ou issues de centres spécialisés. Dans ces cohortes, la sous représentation de patients asymptomatiques est un biais de sélection.

▮ Les auteurs commentent l'absence d'effet indépendant de la consommation courante d'alcool sur la progression de la fibrose (RR=1,29 (IC95 % = 0,95-1,74) pour une consommation supérieure à 40 grammes par semaine). Bien que non quantifié dans les résultats, l'effet individuel de cette covariable était significatif ($p = 0,0262$). De plus, la consommation passée d'alcool était disponible dans la cohorte hospitalière et était significativement associée à la progression de la fibrose. La consommation passée et courante d'alcool est une donnée souvent mal rapportée et mal mesurée, et donc qui ne sort pas toujours comme significative. Cependant il est admis qu'une consommation élevée d'alcool accélère la vitesse de progression de la fibrose. Par ailleurs, cette étude confirme l'accélération de la fibrose en fonction de l'âge, ou en fonction de l'âge à l'infection et de la durée de

l'infection. Après ajustement sur l'âge à l'infection, le risque de progression s'accélère au-delà de 20 ans d'infection.

▮ Il aurait été intéressant pour le lecteur de voir les prédictions du modèle en termes de transitions et de pouvoir les comparer aux observations. L'hypothèse que l'effet des covariables soit identique sur chaque transition a été nécessaire pour augmenter la puissance. En effet, seules 4 transitions étaient observées entre les stades 2 et 3 dans la cohorte du registre national, ce qui était insuffisant pour estimer un effet propre des covariables sur cette transition. Cependant, il aurait été intéressant d'estimer un effet propre des covariables sur chaque transition dans les cohortes hospitalière et spécialisée où on observe 33 et 42 transitions respectivement entre les stades 2 et 3, et de préciser aux lecteurs en discussion si l'ajustement du modèle aux données était significativement amélioré ou non pour ces deux cohortes. - Sylvie

Deuffic-Burban

Points clés

L'estimation de la progression de la fibrose C est très hétérogène selon les études. Les biais de sélection sont une des causes principales de cette hétérogénéité.

Après ajustement sur les facteurs de risque de la fibrose, les taux de progression estimés sont très différents entre les 3 cohortes étudiées.