

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Savoir interpréter des études cliniques utilisant des données longitudinales répétées



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

L'essentiel des études cliniques réalisées ces dernières décennies consiste à évaluer l'association entre la mesure d'un paramètre à un instant T (début de l'étude) et la survenue d'un événement clinique après une période de suivi. Prenons l'exemple d'une étude évaluant la valeur pronostique de la mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en IRM cardiaque sur le risque de mortalité à 10 ans. Le fait que l'on retrouve une association statistique entre la mesure de la FEVG réalisée au début de l'étude et le risque de mortalité d'origine à 10 ans de suivi est intéressant, mais cela ne permet pas de rendre compte de l'évolution de la FEVG pendant ces 10 années de suivi. Or, nous savons que le corps humain est un sujet de recherche dynamique en constante évolution et donc, par essence, la mesure unique d'un paramètre reste limitée pour en évaluer pleinement sa valeur pronostique ou diagnostique. C'est pour répondre à ce besoin d'une "évaluation dynamique" que de plus en plus d'études présentent ces dernières années l'analyse de données dites longitudinales correspondant à des mesures répétées d'un même paramètre. Bien que des analyses de ce type semblent extrêmement pertinentes, elles présentent des limites techniques importantes et des particularités, pour ne pas dire complexités, dans l'analyse de leurs résultats. Ainsi, nous présenterons dans cet article les grands principes des études utilisant ces fameuses données longitudinales.

Définition et rationnel de l'utilisation des données longitudinales

De nombreuses études épidémiologiques et pronostiques ont cherché à déterminer la valeur diagnostique/pronostique d'un paramètre à un instant T. Ces études présentent un intérêt majeur car elles permettent de définir un seuil optimal de décision du paramètre étudié (seuil diagnostique ou pronostique). Ainsi, les résultats de ces études sont essentiels pour orienter notre prise en charge quo-

tidienne des patients, nous permettant de prendre des décisions médicales à partir de la mesure d'un paramètre.

Par exemple, on peut citer des études évaluant le diamètre de l'aorte thoracique ascendante comme facteur de mauvais pronostic avec un risque de dissection aortique. Ainsi, certaines études ont montré que la mesure unique d'un diamètre aortique > 55 mm entraînait un risque important de dissection aortique et devait donc conduire à une intervention chirurgicale. Cependant,

nous savons bien que certains patients vont présenter une dissection aortique alors qu'ils présentent un diamètre aortique bien inférieur à 55 mm lors de leur dissection aortique. Par contre, il s'agit souvent de patients ayant augmenté très rapidement leur diamètre aortique sur les dernières années (dits "progresseurs rapides"). Cela montre bien la limite de ce type d'évaluation unique d'un paramètre biologique.

En d'autres termes, **il est important de prendre en compte l'évolution du paramètre dans le temps et non seulement sa mesure à un instant T**. On pourrait alors évoquer qu'un patient passant par exemple de 40 à 45 mm en moins d'un an serait beaucoup plus inquiétant en termes de risque de dissection aortique qu'un autre patient qui aurait un diamètre aortique de 52 mm stable depuis 5 ans. C'est là tout le principe des études évaluant des données dites longitudinales.

Ainsi, **le principe des études utilisant des données longitudinales est de proposer des mesures répétées dans le temps du même paramètre chez un même individu** afin d'en percevoir l'évolution.

Comprendre en pratique comment on analyse l'évolution d'un paramètre évalué dans une étude utilisant des données longitudinales

Le cas le plus simple, mais aussi le plus réalisé jusqu'alors dans la littérature, est celui d'une étude évaluant deux mesures du même paramètre réalisées avec un intervalle de temps donné.

Prenons l'exemple de l'étude américaine MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), constituée uniquement de patients sans maladie cardiovasculaire au moment de l'inclusion, qui a cherché à évaluer l'intérêt des mesures répétées par IRM cardiaque pour prédire les patients à risque d'événements cardiovasculaires. Pour ce faire, les auteurs ont mesuré le

volume du ventricule gauche au début de l'étude, puis ont réalisé une seconde mesure répétée du volume ventriculaire gauche selon les mêmes modalités 10 ans plus tard. Les auteurs sont alors capables de calculer une différence de l'évolution du volume ventriculaire gauche à 10 ans d'intervalle. En pratique, dans les études, **cette différence entre les deux mesures est souvent nommée "Δ"** (en anglais, on parle de "*change in*").

Ainsi, nous pourrions évaluer non pas la valeur pronostique de la mesure du ventricule gauche au début de l'étude (T0), mais la valeur pronostique de son évolution à 10 ans d'intervalle pour prédire la survenue d'événements cardiovasculaires.

En pratique, une première chose importante à savoir pour analyser ce type d'étude est qu'il est très rare que le délai entre les deux mesures soit exactement le même pour tous les patients de l'étude. Ainsi, il est fréquent dans ce type d'étude que l'on mesure la valeur pronostique, non pas de la différence du paramètre mesuré mais de la "**moyenne annualisée de la différence du paramètre mesuré**". Autrement dit, on va simplement **diviser la différence mesurée par le nombre d'années de suivi par patient**. C'est une astuce simple et parfaitement acceptable méthodologiquement qui permet de regrouper des patients qui n'ont pas eu exactement le même délai entre les deux mesures.

Comprendre l'importance de l'ajustement sur la valeur initiale du paramètre pour analyser correctement cette évolution du paramètre

Nous venons donc d'expliquer que la variable d'intérêt qui va être mesurée dans l'étude est bien la différence de mesure du paramètre étudié entre le début de l'étude (T0) et la seconde mesure réalisée (T1, par exemple 10 ans plus tard); et non pas comme nous l'avons

déjà décrit classiquement, la mesure de ce paramètre au début de l'étude.

Cependant, il est important de savoir que **la valeur initiale mesurée de ce paramètre à T0 influencera bien évidemment l'association statistique que vous allez établir entre la différence de mesure et la survenue du critère de jugement principal**. Autrement dit, si une étude montre une association statistique entre la variation du paramètre mesuré et le critère de jugement principal, on ne peut pas exclure que cette association soit exclusivement liée à la valeur pronostique/diagnostique intrinsèque du paramètre mesuré au début de l'étude!

C'est pour cette raison qu'il est recommandé, dans cette situation d'études utilisant des données longitudinales, **de toujours réaliser une analyse multivariée avec ajustement sur la valeur initiale du paramètre mesurée à T0 + + +**. C'est d'ailleurs un point tellement important que vous ne serez pas surpris en lisant ce type d'étude de ne pas voir présenter d'analyse univariée de cette différence mesurée, mais d'emblée, une analyse dite "bivariée". En effet, l'analyse bivariée correspond à la mesure de l'association statistique entre la variation du paramètre mesuré et la survenue du critère de jugement principal, après ajustement sur la première mesure de ce paramètre réalisée à T0. C'est un élément clé car si ce résultat d'analyse bivariée est bien statistiquement significatif, cela signifie en termes simples que, **quelle que soit la valeur initiale mesurée du paramètre à T0, la variation de ce paramètre sur 10 ans a une valeur propre pour prédire la survenue du critère de jugement principal**.

Comment analyser les résultats d'une "analyse multivariée classique" à partir de données longitudinales ?

Nous venons de voir ensemble qu'il était recommandé de toujours ajuster le résultat obtenu sur la valeur initiale du para-

■ Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

mètre mesuré. Cependant, les auteurs auront également envie de pouvoir réaliser une **analyse multivariée classique offrant un ajustement sur les facteurs de confusion potentiels habituels** intervenant dans la mesure au critère de jugement principal (âge, sexe, comorbidités...). En d'autres termes, nous souhaitons nous assurer que la valeur pronostique de la variation du paramètre mesuré sera bien indépendante des facteurs de confusion potentiels connus.

Pour ce faire, il est bien évidemment **possible de réaliser ce type d'analyse multivariée classique** permettant d'ajuster sur les facteurs de confusion potentiels. Toutefois, **attention à bien analyser le moment choisi par les auteurs pour effectuer cet ajustement** (au moment de la première mesure à T0, ou de la seconde mesure du paramètre à T1).

En effet, les auteurs peuvent choisir d'ajuster sur ces facteurs de confusion potentiels présents lors la première ou la seconde mesure ! Les deux cas de figure peuvent être observés, bien qu'il soit **plutôt recommandé d'ajuster en considérant les variables mesurées lors de la seconde mesure à T1**.

Prenons un exemple afin de mieux comprendre : imaginons que nous souhaitons réaliser une analyse multivariée avec notamment l'ajustement sur la présence d'une hypertension artérielle. Observons maintenant l'un des patients de cette étude qui, au début de l'étude, n'avait pas d'hypertension artérielle connue à T0 mais qui, 10 ans plus tard lors la seconde mesure du paramètre à T1, est connu pour présenter de l'hy-

pertension artérielle. On comprend alors que si les auteurs choisissent d'ajuster sur l'hypertension artérielle au début de l'étude, ce patient ne sera pas pris en compte quant à cet ajustement, alors que si les auteurs proposent un ajustement sur les covariables mesurées lors du second examen à T1, alors l'hypertension artérielle de ce patient sera prise en compte sur l'ajustement.

Enfin, il est important de rappeler que, dans le cadre de ces études utilisant des données longitudinales, **le début du suivi clinique de la survenue du critère de jugement principal intervient lors de la seconde mesure du paramètre étudié**. Autrement dit, si les auteurs ont recours à des analyses de survie par exemple, les courbes de survie de Kaplan-Meier débiteront au moment de la seconde mesure réalisée. D'ailleurs, **tous les patients qui présenteront le critère de jugement principal (événements cardiovasculaires) entre les deux mesures du paramètre doivent être exclus de ce type d'analyse** ! En effet, ces événements ne pourront pas être analysés pour évaluer l'intérêt de l'évolution du paramètre. Il apparaît donc logique que l'ajustement tienne compte des covariables en présence lors de la seconde mesure comme nous l'avons évoqué plus haut.

■ Conclusion

Les études utilisant les données longitudinales (données répétées) constituent à coup sûr l'avenir des études observationnelles rendant compte du fait que l'être humain est un processus dynamique en constante évolution. Cependant, le

domaine de l'analyse statistique de ces données répétées s'avère très particulier, avec de nombreuses limites. L'une des principales limites réside dans le fait que, dans le traitement statistique de ces données, il n'est en général pas réaliste de supposer que les observations réalisées sur un même individu au cours du temps sont indépendantes.

Cet article se focalisait sur les études proposant l'analyse de données répétées à deux temps distincts. Toutefois, de nouvelles études très récentes abordent une thématique encore plus complexe de données répétées 3, 4, 5... voire 10 fois chez le même patient. Ainsi, une réponse évidente pour intégrer et analyser l'ensemble de ces données répétées complexes serait l'utilisation de l'intelligence artificielle et du *machine learning*...

POUR EN SAVOIR PLUS :

- SHEARD L, MARSH C. How to analyse longitudinal data from multiple sources in qualitative health research: the pen portrait analytic technique. *BMC Med Res Methodol*, 2019;19:169.
- HERLE M, MICALI N, ABDULKADIR M *et al*. Identifying typical trajectories in longitudinal data: modelling strategies and interpretations. *Eur J Epidemiol*, 2020;35: 205-222.
- YONEYAMA K, DONEKAL S, VENKATESH BA *et al*. Natural History of Myocardial Function in an Adult Human Population; Serial Longitudinal Observations From MESA. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016; 9:1164-1173.
- PEZEL T. *Réussite à la lecture critique d'article scientifique*. Éditions Estem-Vuibert, 2020; 5^e édition.