

Censurés et perdus de vue, données manquantes, mauvais reporting..., les analyses de survie pourraient bien faciliter l'embellissement des résultats d'essais cliniques en cancérologie : Quelques outils à l'intention des lecteurs critiques

François PESTY, Pharmacien, Expert conseil indépendant pour une prise en charge médicamenteuse mieux sécurisée, plus pertinente et efficiente. Membre du groupe PRINCEPS et de l'association FORMINDEP
2, square GAY-LUSSAC 78330 Fontenay-le-Fleury. Contacter l'auteur : Francois.PESTY@Wanadoo.fr

Contexte : Les analyses de survie selon la méthode de Kaplan-Meier¹ sont devenues la figure de style pour la publication des résultats des essais cliniques en onco-hématologie. La particularité de ces analyses tient aux faits qu'à l'issue de la période d'observation, tous les patients inclus n'auront pas subi l'événement d'intérêt (décès), que certains patients pour divers motifs auront été perdus de vue (suivi interrompu avant la « date de point »), que les durées de suivi ne seront pas les mêmes pour tous les patients². Les perdus de vue et les censurés au terme de l'essai sont « censurés ». Mais pour assurer la validité de l'analyse, les censures ne doivent pas être « informatives » de l'événement. Un nombre trop important de perdus de vue, un déséquilibre entre les bras de l'essai, peuvent biaiser les résultats^{3,4}. Ces analyses sont donc exposées à de très nombreux risques de biais et ceux-ci sont d'autant plus difficile à déceler que la qualité du reporting dans les publications a constamment été critiquée depuis plus de 25 ans⁵⁻⁸. Le même constat ayant été fait aussi en cardiologie^{9,10}. Au-delà du fait que l'utilisation d'un hasard ratio pour quantifier la différence entre deux médianes de survie non seulement exagère le bénéfice du traitement (expression de la diminution d'un risque relatif et non pas absolu), cette méthode, la plus largement utilisée, serait trop fréquemment employée en violation du principe de proportionnalité au cours du temps qui conditionne la validité du test statistique¹¹. Plus de la moitié des perdus de vue pourraient ne pas avoir été recontactés par l'investigateur de l'essai, ce qui n'est pas acceptable et nuit à la qualité de ces études¹².

Objectifs : Rechercher dans la littérature médicale les outils, les indicateurs, les tests et calculs permettant d'apprécier la qualité et la fiabilité des analyses de survie globale faites en intention de traiter, dans le cadre d'essais randomisés en onco-hématologie dont les résultats ont été publiés dans les grandes revues médicales. Tester ces outils sur un nombre suffisamment important d'essais et d'analyses de survie plus ou moins récents pour en vérifier l'applicabilité.

Méthodologie : 24 essais randomisés pivots en onco-hématologie, comparatifs au placebo ou à un traitement actif, ayant fait l'objet de 30 publications, ont permis de tester sur 42 analyses de survie globale réalisées selon la méthodologie de Kaplan-Meier, pour la plupart conduites en intention de traiter, les outils d'évaluation préalablement identifiés dans la littérature scientifique en capacité d'estimer les risques de biais liés aux perdus de vue. **1. Reconstruire les données brutes jamais publiées à partir des courbes KM :** Un premier travail¹³ au titre évocateur « Dépasser la quantification de la différence entre groupes basée sur le Hasard Ratio dans les analyses de survie » citait une équipe ayant validé la fiabilité d'un logiciel de digitalisation permettant à partir d'une image des courbes KM de renommer les données de survie¹⁴. Une simple recherche avec le moteur Google nous a permis de trouver un gratuitiel offrant les mêmes fonctionnalités et ayant donné toute satisfaction pour reconstruire les données brutes de survie de nos 42 analyses. Nous avons redigitalisé les courbes KM avec la version freeware du logiciel de numérisation de graphiques **im2graph** (Téléchargeable : [ici](#) ; Manuel utilisateur : [ici](#)). Une simple capture d'image au format .jpg, .png, .bmp, permet le plus souvent d'alimenter le logiciel et d'exporter les données renommerisées dans un fichier .csv que l'on peut aisément charger dans un tableur (Ex : Microsoft Excel®). Parfois, les courbes publiées sont de mauvaise qualité, s'enchevêtrent ou ne sont pas individualisables avec une couleur différente pour chaque bras de l'étude. Le logiciel n'arrive alors pas à les distinguer. Une solution : retravailler l'image avec le logiciel libre « **Paint 3D** » (à télécharger gratuitement : [ici](#)). Il suffit de masquer avec des formes blanches (rectangle, rond...) la (ou les) courbes qui gênent afin de ne laisser apparente que la courbe à redigitaliser...

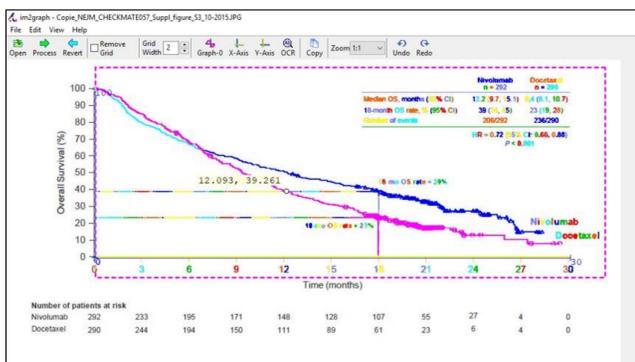


Figure 1 – Digitalisation d'une courbe de survie à l'aide du logiciel libre « im2graph »

A partir d'une simple image .jpeg (capture d'écran), il est possible après calibration des échelles des axes des x et des y de régénérer les données brutes dans chaque bras de l'essai. Ces données sont alors exportables sous forme d'un fichier .csv importable dans un tableur. En survolant avec le pointeur de la souris la courbe du bras « Nivolumab », les coordonnées des points s'affichent. Ici, à 12,093 mois de suivi, la probabilité de survie est de 39,261%.

2. Déterminer sans se tromper les durées de suivi à partir des dates d'origine, d'arrêt du recrutement des patients et de point : Les dates d'origine (diagnostic, inclusion dans l'essai), de fin du recrutement et de point (intermédiaire ou final) permettent de calculer les durées maximales ou minimales de suivi. Elles sont le plus souvent publiées dans le texte de l'article. Pour éviter toute erreur de calcul, l'utilisation d'un calculateur en ligne tel que celui-ci [ici](#), peut s'avérer utile.

Figure 2 – Calculer précisément et sans erreur les durées minimales ou maximales de suivi : Il suffit d'utiliser le calculateur en ligne sur le site « [toutcalculer.com](#) ». Exemple ci-contre de l'essai KEYNOTE024. La date de clôture du recrutement dans l'essai était le 29 octobre 2015 et la date de point pour l'analyse finale le 10 juillet 2017. La durée de suivi minimale en mois est donc : $12 + 8 + [(11/365) \times 12] = 20,36$ mois. Un survivant qui aurait été inclus le dernier jour du recrutement serait censuré à cette durée

3. Calculer les perdus de vue à l'aide des données reconstruites : Le nombre de patients perdus de vue (lost to follow-up en anglais, ou « dropout », ou encore « attrition ») peut être déduit à partir du nombre total de patients inclus dans l'essai (par groupe) en retranchant les nombres d'événements (décès) et les patients à risque⁴. **4. Calculer les patients censurés non pris en compte dans la probabilité de survie :** Nous proposons à partir des données de survie reconstruites d'appliquer la formule suivante : Nombre total de patients inclus – patients à risque (encore vivants non censurés) – (l'inverse de la probabilité de survie x Nombre total de patients inclus) = perdus de vue non rapportés + censurés vivants. Le dernier terme de cette formule correspond aux patients décédés ou censurés pris en compte dans la courbe. Une notion abordée aussi par une équipe de chercheurs de l'IQWiG⁷ (équivalent allemand à la Haute Autorité de Santé). **5. Vérifier la cohérence entre les nombres de patients à risque recalculés à partir des données de survie digitalisées et ceux rapportés sous la courbe :** L'équipe de chercheurs allemands⁷ propose aussi de recalculer les nombres de patients à risque au temps t-1 correspondant à la durée minimale de suivis directement situé avant la date de point selon la formule : probabilité de survie x nombre de patients inclus dans le groupe, et de le comparer au nombre publié sous la courbe. Dans le cas où le nombre calculé est supérieur à celui publié, il faut rechercher une raison dans le texte de la publication (censurés, perdu de vue). En l'absence d'explication, les résultats de l'étude sont jugés incohérents.

Figure 3 – Nombres à risque divergents

