

Représentation graphique et comparaison de courbes de survie

Ulrike Held

Horten-Zentrum, Universitätsspital, Zürich

Tableau 1. Durées de survie en mois de 44 patients.

Prednisolone Durées de survie (mois)	Décédé	Placebo Durées de survie (mois)	Décédé
2	oui	2	oui
6	oui	3	oui
12	oui	4	oui
54	oui	7	oui
56	non*	10	oui
68	oui	22	oui
89	oui	28	oui
96	oui	29	oui
125	non	37	oui
128	non	40	oui
131	non	41	oui
140	non	54	oui
141	non	61	oui
143	oui	63	oui
145	non	71	oui
146	oui	127	non
148	non	140	non
162	non	146	non
168	oui	158	non
173	non	167	non
181	non	182	non

* Perte de suivi.



Ulrike Held

L'auteur déclare ne pas être en conflit d'intérêt en rapport avec cette contribution.

Dans les études cliniques et la recherche médicale, il est fréquent que l'on veuille analyser le délai de survenue d'un événement particulier. Cet événement peut être positif (tel qu'une naissance, la guérison d'une maladie précise) ou négatif (tel que le décès, la récurrence d'une maladie). Indépendamment du type d'événement considéré, la méthode statistique appliquée ici est appelée l'analyse des durées de survie.

Les données sur la survie se caractérisent par le fait que pour une durée d'étude déterminée, l'événement n'a pas nécessairement eu lieu chez tous les individus observés: on ne peut donc pas indiquer de durée exacte de survie pour ces individus, mais seulement une valeur minimale. Il peut arriver également que le status de survie de quelques individus fasse défaut en raison d'une perte de suivi, parce qu'ils ont abandonné prématurément l'étude, ou parce qu'ils meurent d'une maladie ne faisant pas partie de l'étude (événement concurrent). Pour ces individus, on parle d'observation

censurée: en d'autres termes, le temps d'observation du sujet n'inclut pas l'événement.

Le tableau 1 présente les durées de survie de 44 patients atteints d'une hépatite chronique active [1]. Ces patients ont été randomisés en deux groupes égaux: l'un a été traité par prednisolone, l'autre a reçu un placebo.

S'il manque un tout petit nombre de données de patients dans une évaluation statistique classique, il est courant parfois d'exclure ces individus de l'analyse. Ce procédé n'est cependant pas indiqué dans l'analyse des courbes de survie, car les patients dont la durée de survie n'est pas connue avec précision fournissent tout de même une contribution importante aux observations: notamment le fait d'avoir survécu au moins jusqu'à la fin de l'intervalle d'observation (observations censurées). Si l'on excluait ces patients de l'analyse, le résultat serait faussé, car il contiendrait un biais par exclusion de personnes dont la durée de survie est tendanciellement longue. D'autre part on ne peut pas considérer une durée d'observation censurée comme une vraie durée d'observation. Il faut donc faire appel à des méthodes statistiques tenant compte de cette structure particulière de données.

Courbe de Kaplan-Meier

Il est caractéristique de représenter l'évolution des temps de survie par la courbe dite de Kaplan-Meier. Dans notre exemple, cette représentation graphique permet de comparer visuellement l'évolution du groupe prednisolone et celle du groupe placebo, tout en prenant en considération la structure de données voulant que certaines observations soient censurées. La courbe de Kaplan-Meier est obtenue en calculant les probabilités *conditionnelles* de survie dans chaque intervalle de temps. Ces probabilités sont conditionnelles, car elles ne se rapportent qu'aux patients encore en vie au début de chaque intervalle considéré. Dans l'exemple cité 21/22 = 95,5% des patients du groupe prednisolone avaient survécu les deux premiers mois (intervalle de temps 1). Dans l'intervalle 2, des mois 2-6, 20/21 = 95,2% des individus de ce groupe ont survécu. Dans l'intervalle 3, allant des mois 6-12, 19/20 = 95,0% ont survécu et ainsi de suite. Pour calculer la probabilité jusqu'au mois 12, on multiplie ces trois probabilités conditionnelles, ce qui fait $0,955 \times 0,952 \times 0,950 = 0,864$, donc 86,4%. Dans la figure 1, cette valeur est reportée au mois 12. Toutes les probabilités de survie du groupe prednisolone figurent au tableau 2.

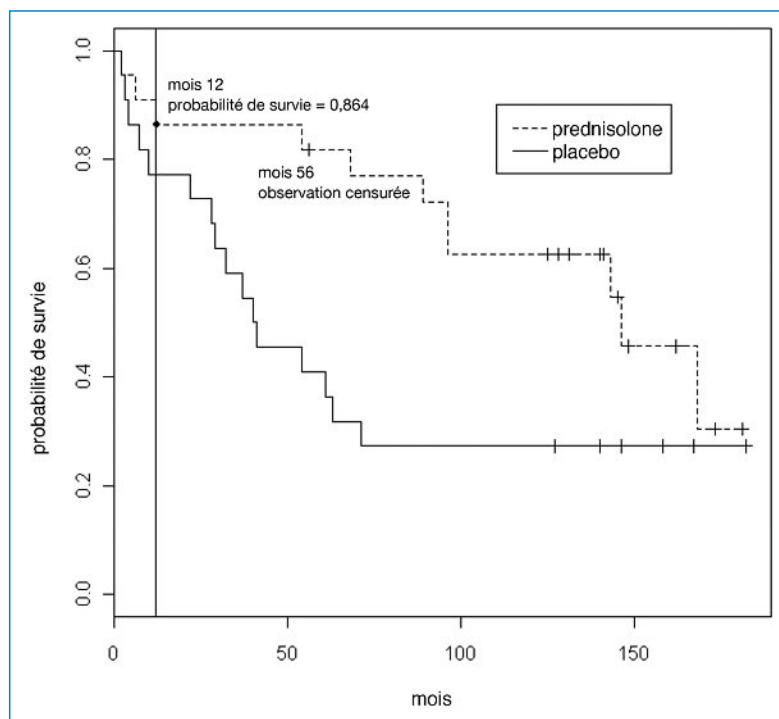


Figure 1
Courbe de survie selon Kaplan-Meier des patients du groupe prednisolone et du groupe placebo.

les événements sont observés. En complément, les informations censurées sont introduites sous forme de traits verticaux, signifiant que la seule chose que nous savons de ces patients, c'est qu'ils ont survécu au moins jusque là. En général, l'ordinateur calcule cette fonction en escalier, et il peut également indiquer des *variances* et des *intervalles de confiance*.

Si l'on compare maintenant les deux courbes, on constate que les patients du groupe placebo présentent une probabilité de survie plus faible que ceux du groupe prednisolone, car la courbe des patients placebo se situe toujours en-dessous de celle des patients prednisolone.

Toutefois ce graphique recèle quelques hypothèses potentiellement difficiles à prouver. Premièrement, nous supposons que les patients à durée d'observation censurée suivent la même évolution que les patients non censurés, ce qui n'est pas facile à évaluer dans la réalité. Deuxièmement, nous partons du principe que tous les patients du groupe de traitement ont la même probabilité de survie, qu'ils aient rejoint l'étude à son début ou plus tard. Dans les études d'observation à long terme, cela peut poser problème, car il est bien possible que les possibilités de traitement se soient améliorées en cours d'étude.

Troisièmement, nous supposons que l'événement survient exactement à la date spécifiée. Si l'événement étudié est par exemple «la mort», il n'y a pas de doute. Si l'événement considéré est «l'apparition d'une récurrence» dans une étude sur le cancer, et qu'il a été observé lors d'un examen de routine par exemple, alors on ne connaît pas le moment précis de la récurrence, mais seulement l'intervalle de temps pendant lequel elle a eu lieu. Si l'on procède à des examens réguliers, on peut contourner ce problème par des méthodes statistiques, mais si les intervalles entre les examens sont de longueurs très différentes, nous nous trouvons face à un biais, notamment une surestimation du délai effectif de survenue de la récurrence et par conséquent de la probabilité de survie sans récurrence.

Test du log-rank

On souhaite maintenant dépasser la comparaison graphique des deux groupes de traitement pour effectuer un test statistique approprié. Le teste de t ne s'y prête pas, car il demande d'ignorer que chez une partie des patients, l'événement n'a pas encore eu lieu. Dans les fonctions de survie, le test convenant le mieux est le test du log-rank, qui fonctionne comme un test d'adéquation et compare le nombre de décès observés et le nombre de décès attendus dans chaque tranche temporelle, sous l'hypothèse nulle qu'il n'y ait pas de différence entre les deux courbes.

Dans l'exemple cité, la valeur p du test de log-rank est égale à 0,031, ce qui signifie que l'on a prouvé qu'il existe une différence statistiquement significative entre les probabilités de survie des deux groupes.

Comme le test de log-rank procède avec les durées d'observation censurées exactement de la même ma-

Tableau 2. Probabilités de survie dans le groupe prednisolone.

Intervalle	Nombre de patients	Cas de décès	Censurés	Probabilités de survie
2	22	1	0	0,955
6	21	1	0	0,909
12	20	1	0	0,864
54	19	1	0	0,818
56	18	0	1	0,818
68	17	1	0	0,770
89	16	1	0	0,722
96	15	2	0	0,626
125	13	0	1	0,626
128	12	0	1	0,626
131	11	0	1	0,626
140	10	0	1	0,626
141	9	0	1	0,626
143	8	1	0	0,548
145	7	0	1	0,548
146	6	1	0	0,456
148	5	0	1	0,456
162	4	0	1	0,456
168	3	1	0	0,304
173	2	0	1	0,304
181	1	0	1	0,304

Si l'on reporte les probabilités de survie des deux groupes sur un graphique, on peut comparer directement les deux séries de chiffres. Les courbes de probabilité de survie font des «sauts» aux moments précis où

nière que la méthode de Kaplan-Meier, on adopte les mêmes hypothèses. Ainsi il faut que la censure soit indépendante du pronostic, que les probabilités de survie soient indépendantes de la date de référence (ou date de recrutement) et que l'événement se soit produit exactement à l'instant spécifique et non pas à un moment quelconque antérieur. Si les suppositions ne se réalisent pas avec précision, on est confronté à un problème, d'autant plus si elles sont réalisées de manière différente dans les deux groupes. Avant d'appliquer le test du log-rank, il faudrait toujours commencer par représenter les courbes de survie, afin de vérifier si elles se croisent. Dans ce cas – et si les données à disposition sont suffisamment nombreuses – il faut appliquer des tests séparés dans les intervalles où elles ne se croisent pas.

Régression de Cox

Nous avons vu jusqu'ici comment représenter graphiquement les courbes de survie, comment comparer deux ou plusieurs courbes et comment effectuer un test pour détecter des différences éventuelles. A partir de là, nous pouvons élargir la problématique et mettre en relation les données de survie avec une ou plusieurs variables explicatives dans le cadre d'une approche par régression, afin de pouvoir estimer leur impact. C'est là qu'intervient la *régression de Cox*, ou *modèle des risques proportionnels*, qui sera décrit dans le chapitre suivant.

Glossaire

Biais

On parle de biais lors de l'estimation de paramètres se rapportant à une population. Ce terme définit les erreurs systématiques pouvant entraîner des distorsions dans les estimations et les tests. On connaît diverses sources de biais, dont les plus importantes sont les biais de sélection et les biais de publication.

Intervalle de confiance

L'intervalle de confiance pour un paramètre estimé à l'aide d'une population est l'intervalle dans lequel se trouvent les valeurs plausibles du paramètre inconnu. Lors de répétitions de l'expérience, le paramètre réel se trouve dans 95% des cas dans cet intervalle (intervalle de confiance à 95%). Des intervalles de confiance très larges signifient qu'il y a une très grande variabilité dans les données ou que l'échantillon était très petit.

Perte de suivi

La perte de suivi d'un patient est définie comme l'absence d'observations provenant de ce patient: il n'est plus disponible pour l'observateur et le contact est rompu. La perte de suivi peut avoir diverses raisons: décès du patient, changement de domicile, interruption de la participation au traitement en raison d'effets secondaires, ou autres. Il est très important de rechercher les raisons de la perte de suivi, car elles sont susceptibles d'introduire une distorsion dans l'évaluation finale.

Probabilité conditionnelle

La probabilité que l'événement A survienne si l'événement B est déjà réalisé est appelée la probabilité conditionnelle de A sachant B et on la note $P(A|B)$. Dans l'analyse des durées de survie, on s'intéresse à la probabilité de survie d'un sujet pendant un intervalle de temps sachant qu'il vivait encore au début de l'intervalle. Dans un autre contexte on pourrait par exemple vouloir estimer la probabilité conditionnelle d'être atteint d'un cancer du poumon (A) sachant que l'on est non fumeur (B).

Test de t

Le test de t pour deux échantillons sert à vérifier si les moyennes de deux échantillons sont égales. Dans le cas d'un seul échantillon, on compare sa moyenne avec une valeur donnée d'avance. Le calcul du t tient compte de la racine carrée de la variance.

Variance

La variance est la mesure de la dispersion d'une variable.

Correspondance:

Dr rer. nat. Ulrike Held
Horten-Zentrum
Universitätsspital Zürich
Postfach Nord
CH-8091 Zürich
Ulrike.Held@usz.ch

Références

- Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut*. 1980;21:78–83.
- Altman D, Bland M. Statistics Notes: Time to event (survival) data. *BMJ*. 1998;317:468–9.
- Bland M, Altman D. Statistics Notes: Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ*. 1998;317:1572.
- Bland M, Altman D. Statistics Notes: The logrank test. *BMJ*. 2004;328:1073.
- Held L, Rufibach C, Seifert B. Einführung in die Biostatistik. 4. Auflage. Zürich: Abteilung Biostatistik, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich; Juli 2009. <http://www.biostat.uzh.ch>.
- Hüsler J, Zimmermann H. Statistische Prinzipien für medizinische Projekte. 4. Auflage. Bern: Huber-Verlag; 2006.
- Kreienbrock L, Schach S. Epidemiologische Methoden. 4. Auflage. München: Elsevier Verlag; 2005.
- R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2008. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.