

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 25 novembre 2016)**

**Présentée et soutenue publiquement
Le 10 février 2022 à Poitiers
Par Monsieur Alexis LAURENT**

Critères de jugement « free days » dans les essais randomisés contrôlés en réanimation :

revue systématique et validité externe

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

Membres :

Monsieur le Docteur Thomas KERFORNE

Madame le Docteur Pauline ROY

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Denis FRASCA

Table des matières

TABLE DES MATIERES	2
LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE	3
REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION.....	7
METHODE	16
RESULTATS.....	18
DISCUSSION.....	22
CONCLUSION.....	26
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	27
ANNEXES.....	29
RESUME ET MOTS CLES.....	31
SERMENT.....	32

Liste des enseignants de médecine

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri- opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, oncologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique

- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales

- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale • THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation • TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Remerciements

Je tiens à remercier l'ensemble du personnel médical et paramédical que j'ai croisé au long de ma formation et qui m'a permis d'évoluer et progresser dans mon apprentissage de l'art médical.

Ce travail de thèse n'aurait pas pu exister sans l'investissement de mes professeurs. Je tiens à remercier en premier Denis FRASCA, mon directeur de thèse ainsi que tous les autres membres du DAR de Poitiers.

Merci aux membres de mon jury d'évaluer ce travail qui marque un tournant dans la vie d'un interne en médecine.

Je profite de ces quelques mots pour envoyer des pensées amicales à mes co-internes d'anesthésie-réanimation et des autres spécialités et notamment à Pascal pour tous les moments de partage de la même galère ; les instants de doutes ont été plus faciles à vivre car partagés sincèrement.

Une pensée maintenant pour tout ce qui a fait ma première vie professionnelle ; mes anciens patients, mes collègues géniaux de la rue du Bosquet et la bonne humeur qui accompagnait nos journées, les enseignants de l'IFMK Poitiers et les copains kinés à qui je promettais il y a déjà longtemps qu'un jour je repartirai pour médecine.

Après, s'il ne fallait remercier qu'une seule personne, le choix serait simple car un seul prénom me vient quand je cherche la synthèse de l'amitié, la confiance, le respect, le mécénat et l'amour. Pour ceux qui me connaissent, c'est mon évidence. Merci donc à toi Mathilde de me permettre chaque jour depuis nos débuts de me donner le sentiment d'avoir le droit de vivre mes rêves. Il n'y en avait qu'une pour me laisser aller loin en mer, haut en montagne et longtemps ailleurs sans rien demander en retour. Tu m'as fait vivre la meilleure moitié de ma vie, celle qui nous a apporté des peines, des doutes mais aussi des joies mêlées d'espoir et où chacune de nos cicatrices sont le témoignage de ce qui n'appartient qu'à nous. Je pense alors à deux machins qui ont réussi à nous faire oublier comment la vie était avant qu'ils n'arrivent. Je leur dédie l'ensemble de ce que je suis, de ce que j'ai pu construire et j'espère que Rozenn et Goulven comprendront un jour ce qui m'a poussé à reprendre mes études. Ils auraient dû avoir un père présent et disponible ; ils ont eu à la place un étudiant trop souvent ailleurs. J'espère qu'ils me pardonneront les jours d'absences et toutes leurs premières fois vécues au téléphone.

La réussite de mon cursus, je le dois aussi à mon équipe fidèle. Mes grands-parents, ceux présents et ceux déjà partis, mes parents, ma sœur dédédé, Rémi, Zac et Abi ; noyau dur m'ayant permis d'avoir un ancrage solide. Mes beaux-parents qui ont changé de vie après que je leur ai annoncé mon inscription à la faculté. Et celle qui est toujours là quand on a besoin d'un truc lourd et inutile, Pauline évidemment, qui a vécu par procuration un redoublement complet des études médicales, même si à son avis c'est vraiment plus facile maintenant qu'à son époque.... Les amis enfin, les vrais, ceux qui se comptent sur les doigts d'une main : Carène et Manu ; Adeline et Adrien qui nous ont permis de conserver le sentiment d'une vie normale.

**Critères de jugement « free days » dans les essais randomisés contrôlés en réanimation :
revue systématique et validité externe.**

Introduction et généralités

I. Risques compétitifs lors des essais cliniques en réanimation

Dans les essais cliniques en réanimation, les analyses de survie sont souvent utilisées pour du suivi de patients afin de mettre en évidence le risque de survenue d'un évènement au cours du temps. Ces analyses sont dites « de survie » même lorsque l'évènement n'est pas le décès. Les objectifs sont d'estimer la probabilité de survenue d'un évènement (E), et d'évaluer le lien entre l'exposition à une variable (X) et la survenue de l'évènement en comparant les risques de survenue de (E) selon l'exposition ou non à (X). La variable X peut correspondre à un traitement à l'essai. On observe donc une population dans le temps et on s'intéresse à la survenue au cours du suivi d'un évènement dit d'intérêt (E1). Classiquement, la survenue de l'évènement est codée de façon binaire ($E1 = 1$ si survenue de l'évènement ; $E1 = 0$ en l'absence de survenue). Cela permet d'estimer le risque et de connaître les facteurs associés à l'apparition d'un seul évènement. Les méthodes classiques d'analyse de survie tiennent compte du délai d'apparition de l'évènement d'intérêt et en l'absence d'apparition de l'évènement au terme du temps de suivi, elles traitent l'évènement comme « censuré ». L'estimateur statistique le plus fréquemment utilisé est celui développé par Kaplan et Meier (1) qui permet d'approcher la fonction de survie $S(t)$ pour un seul évènement (par exemple le décès).

Cependant, dans les essais randomisés en réanimation (mais également dans les essais de cohorte) il est fréquent d'observer des « interférences » lors de la survenue de plusieurs évènements. Par exemple, l'évènement « sevrage de la ventilation mécanique » (E1) empêchera l'observation de l'évènement « survenue d'une pneumopathie » (E2). Un exemple

encore plus évocateur est l'évènement « décès avant sevrage de la ventilation » (E1) qui empêchera d'observer l'évènement « sevrage de la ventilation mécanique » (E2). En analyse de survie, on parle de risques compétitifs lorsque deux évènements (E1 et E2) sont en compétition car l'observation de l'un empêche l'apparition du second. Il est possible d'envisager plusieurs risques compétitifs (E1 à Ek). La prise en compte et l'analyse d'un risque compétitif peut être nécessaire lors de l'analyse d'essais cliniques en réanimation.

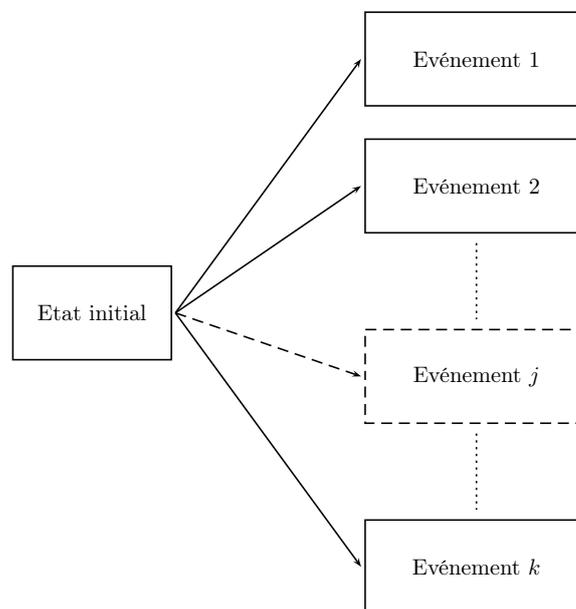


Figure 1. Représentation schématique d'une situation avec risques compétitifs

Différentes méthodes ont été proposées pour tenir compte statistiquement des risques compétitifs. Il est souvent suggéré, à partir de l'estimateur de Kaplan-Meier (KM) (1), de considérer les évènements en compétition comme des évènements censurés (l'un censure l'autre) et d'étudier la fonction d'incidence cumulée (*cumulative incidence function* « CIF ») par la formule : $1 - KM$. Cependant, de cette façon, l'estimateur KM ne prend pas en compte le risque compétitif et peut conduire à une surestimation de l'effet d'un traitement.

Dans le travail de Walraven et Finlay (2), après ré-analyse d'un échantillon d'études utilisant la méthode KM, il était observé dans 46% des cas une surestimation de l'effet du traitement en raison de la présence d'un risque compétitif non pris en compte par les auteurs. Une étude de 2012 par Koller *et al.* (3) rapportait le même risque pour 67% des études publiées dans des revues avec un impact factor important.

La prise en compte des risques compétitifs nécessite de modéliser précisément les fonctions de survie et les risques de l'évènement E1 en tenant compte de l'évènement E2. Les courbes d'incidence cumulées (CIF) sont modélisées par exemple par la méthode de Fine et Gray (4). Elles permettent également de calculer le Hazard Ratio entre deux groupes de traitement.

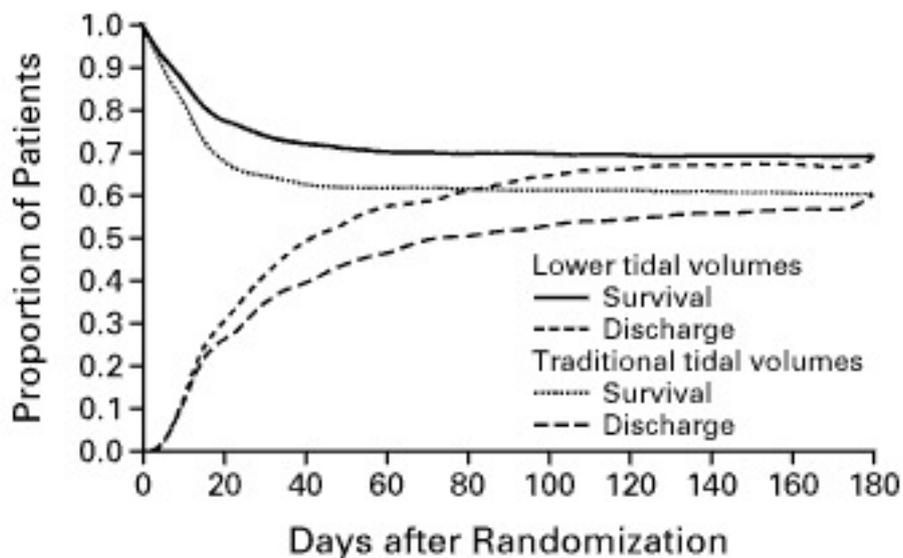


Figure 2. Exemple de fonctions d'incidences cumulées (CIF) présentées dans une publication s'intéressant à la ventilation de patients de réanimation. Les deux évènements en compétition (sevrage ventilatoire et décès) sont présentés sur les courbes d'incidences (5).

Austin et Fine (6) et Lau *et al.* (7) concluent dans leurs travaux que le modèle de Fine et Gray devrait être utilisé pour analyser « le time to event outcomes » en présence de risques compétitifs et serait finalement le plus approprié pour étudier les questions d'incidence et de pronostique.

Cependant, ce type de modèle est moins connu et plus complexe à mettre en œuvre que celui de Kaplan-Meier, ce qui freine possiblement l'usage de cette méthode.

II. Critères de jugement « free days » pour gérer le risque compétitif

Historiquement, dans les essais cliniques de réanimation, le critère de jugement privilégié était la mortalité à 28 jours. Cependant, la difficulté à montrer une différence entre les différents groupes de traitements a conduit à utiliser des critères en rapport avec la ventilation mécanique invasive connue pour sa morbidité. La durée de ventilation a tout d'abord été retenue, avec l'idée qu'une intervention qui diminuait la durée de ventilation diminuerait également la morbidité en réanimation. La représentation et la comparaison de ces durées par la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée mais ne tenait pas compte du décès possible des patients. En effet, une proportion de décès élevée avant sevrage de la ventilation peut conduire à observer une durée de ventilation faible, et ainsi faussement conclure à une efficacité de l'intervention étudiée.

Le critère « ventilator free days (VFD) » a ainsi été proposé pour gérer le risque compétitif (8).

Il correspond au nombre de jours vivants sans ventilation. Les auteurs définissent ainsi un

critère de jugement composite, dans le but d'évaluer le nombre de jours de défaillance respiratoire avec nécessité de recours à la ventilation mécanique. Le décès étant un évènement compétitif du sevrage respiratoire, la prise en compte de ce dernier est essentielle. Le mode de calcul proposé pour le VFD est simple : à partir d'une durée de suivi (exemple 28 jours), on retire un point pour chaque jour pour lequel le patient est vivant et ventilé mécaniquement. Si le patient décède avant arrêt de la ventilation, le score est de 0. En résumé :

- VFD = 0 si le sujet décède dans les 28 jours de la ventilation mécanique.
- VFD = 28 - x si le sujet est sevré avec succès de la ventilation x jours après l'initiation.
- VFD = 0 si le sujet est encore ventilé mécaniquement après 28 jours.

Par exemple :

- Un patient extubé vivant à J2 sur une période de suivi de 28 jours reçoit le score de 26.
- Un autre patient extubé vivant à J10 reçoit le score de 18.
- Un patient extubé à J28 reçoit un score de 0.
- Un patient qui décède pendant la période de suivi reçoit lui aussi un score de 0.

Ce principe de pénalisation du score à 0 est proposé dans le but de tenir compte du risque compétitif que constitue le décès sur la durée de ventilation. Le critère VFD combine donc en un seul critère « composite » la mortalité et l'effet de la thérapeutique utilisée sur la durée de ventilation.

L'avantage de ce critère est qu'il synthétise l'information (décès et durée de ventilation) en une valeur unique, apparemment simple à interpréter.

En réalité, ce type de critère composite pose des problèmes d'analyse et d'interprétation.

Dans le travail de Yehya *et al.* (9), les auteurs montrent que l'analyse d'un critère « composite » est complexe par la difficulté d'imputer la responsabilité de chaque sous-

variable (décès et durée de ventilation) dans la valeur globale. Pour les auteurs, le lecteur peut avoir l'impression, que l'intervention étudiée agira à la fois sur la mortalité et sur la durée de ventilation et cela dans le même sens. Pour un critère composite, les différentes composantes devraient être du même ordre clinique. En réalité, il s'avère que le VFD n'est pas un critère composite car les deux composantes (durée de ventilation et mortalité) sont en compétition.

De plus, Yehya *et al.* (9, figure 2) et Bodet-Contentin *et al.* (10) ont montré qu'une même valeur de « ventilator free days » (VFD) pouvait être obtenue par de multiples combinaisons bien éloignées cliniquement. Ainsi un VFD moyen de 10 jours pouvait par exemple correspondre à une mortalité de 21,6% et une durée de ventilation moyenne pour les survivants de 10 jours mais aussi correspondre à une mortalité de 34,2% et une durée moyenne de ventilation des survivants de 7 jours.

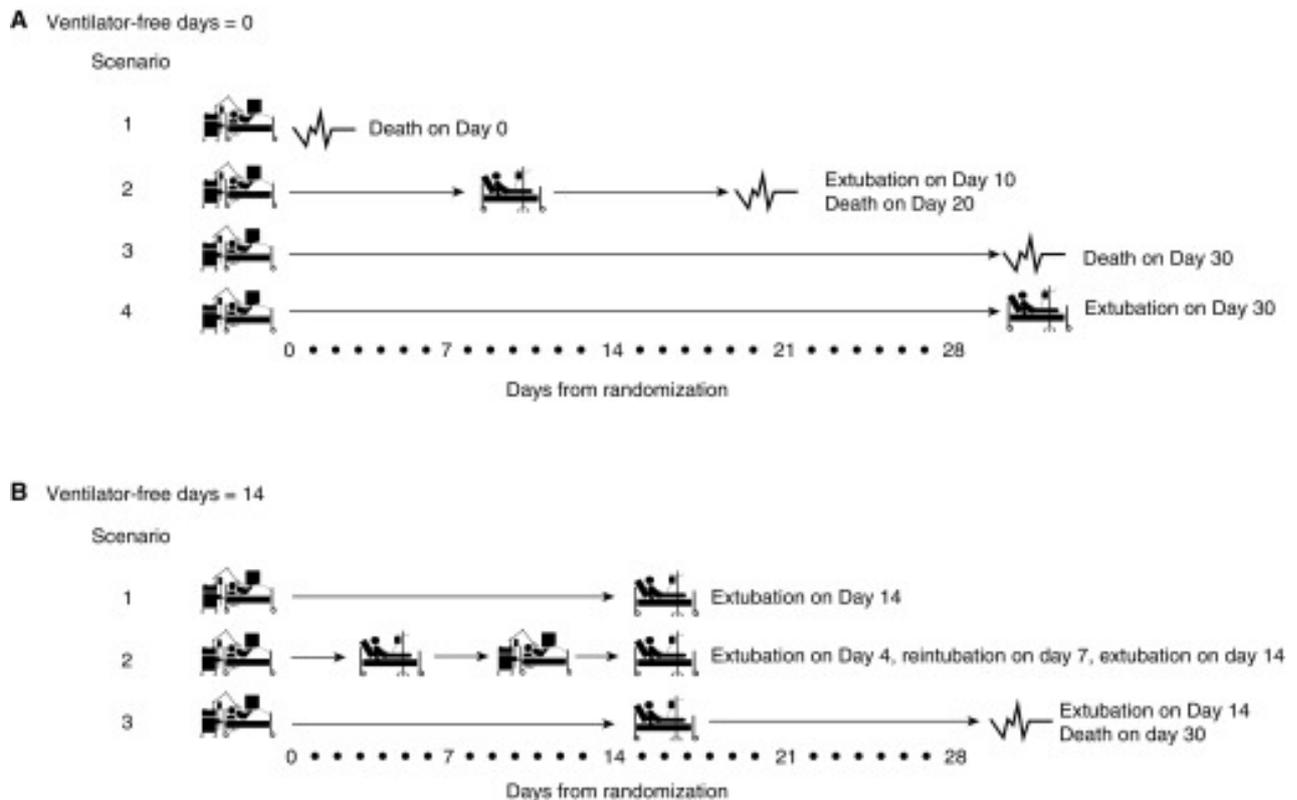


Figure 2. Différentes trajectoires cliniques de patients avec (A) 0 ou (B) 14 Ventilator-Free Days (9).

Ces mêmes constatations sont retrouvées dans l'étude de Austin *et al.* (6), où après analyse d'essais contrôlés randomisés, il était observé la présence potentielle de risques compétitifs dans 77% des études analysées alors que dans la majorité de ces dernières, cette compétition n'était pas prise en compte dans l'analyse statistique. De plus, dans 77% des études, la courbe de KM était utilisée et une CIF par modélisation était réalisée dans seulement 16% de celles-ci ; la méthode de Fine et Gray n'était utilisée que dans 9,7% des études. Ces auteurs ont proposé une marche à suivre pour analyser le risque compétitif et préféraient alors la réalisation d'une CIF et son analyse par la méthode de Fine et Gray plutôt que l'utilisation d'une courbe de KM pour comparer les résultats.

Déjà en 2002, Schoenfeld *et al.* (12) recommandaient de s'assurer que la mortalité était comparable dans les deux groupes avant d'interpréter les VFD pour diminuer le risque de biais. En réalité, ceci n'est pas toujours fait.

En outre, bien qu'initialement dédié à l'analyse de la ventilation mécanique, on a observé l'apparition d'autres critères de jugement s'intéressant aux grandes défaillances d'organes sur le même mode que les VFD et prenant aussi le terme de « free days » (FD), par exemple : « organ failure-free days », « renal failure-free days », « antibiotics-free days », etc. Ces critères se sont étendus comme autant de solutions simples voire simplistes à la gestion du risque compétitif.

Des études antérieures se sont intéressées à l'analyse des VFD ; Bodet-Contentin et Frasca (13) avaient montré l'existence d'une multitude de définitions du mode de calcul. Et malgré une appellation commune, cette absence d'uniformité dans la définition empêche la comparaison correcte des valeurs entre différentes études et biaise toute méta-analyse s'intéressant à la question. De plus, l'analyse statistique des FD devrait prendre en compte la distribution non normale avec un pic en 0 correspondant aux patients décédés ajoutés à ceux encore ventilés à la fin de la période de suivi. Ainsi, le test de Student, bien que régulièrement employé et s'intéressant aux moyennes est pris en défaut dans cette situation et ne devrait pas être utilisé.

Aussi, Yehya *et al.* (9) proposent une méthode d'interprétation des VFD : 1) utiliser une définition précise, 2) utiliser également une méthode d'analyse appropriée du risque

compétitif (par exemple Fine et Gray (4)), 3) rapporter quelle variable du critère composite a le plus grand effet sur le résultat, et 4) donner le résultat de chaque variable du critère composite. Dès 1999, Rubenfeld *et al.* (14) suggéraient de conduire des études pour évaluer les performances statistiques et l'intérêt clinique des « ventilator free days ». On peut aujourd'hui se poser la question de la pertinence de ces critères de jugement.

III. Objectifs du travail

Le but de notre travail est de décrire l'usage des critères de jugement « free days » dans les essais randomisés en réanimation, de s'assurer que l'analyse et l'interprétation sont correctement présentées pour tenir compte du risque compétitif et donc d'évaluer la validité externe des résultats des essais utilisant des critères « free days ».

Méthode

Une recherche sur Pubmed a été réalisée en utilisant les mots clés « free days » pour sélectionner les articles d'essais contrôlés et randomisés étudiant des populations adultes publiés dans 13 journaux ayant un impact factor élevé entre le 01/01/2010 et le 30/06/2020 (listes des journaux étudiés et équations de recherche pubmed présentées en annexe).

Nous avons exclu les études en cross over, les études rétrospectives et les analyses intermédiaires.

Collection des données

3 auteurs ont analysés les titres et les résumés des articles sélectionnés. Ils ont extrait et collecté les données après lecture du texte intégral en utilisant un tableau de lecture standardisé.

Pour chaque article sélectionné, il a été recherché : le critère de jugement principal (un critère était considéré comme étant le principal s'il était utilisé pour calculer la taille de l'échantillon mais si aucun nombre de sujet nécessaire n'était calculé, le critère de jugement déclaré par les auteurs comme étant le principal était utilisé), l'année de publication, le nombre de sujets randomisés et l'intégralité des « free days » utilisés.

Il a été recherché si la notion de l'existence d'un risque compétitif était mentionnée.

Il était recherché si une définition du terme « free days » était donnée. Il a aussi été recueilli les informations sur la durée de suivi, les tests statistiques utilisés pour comparer les groupes, la p-value obtenue et si la différence de mortalité dans chaque groupe était mentionnée et expliquée comme étant un potentiel biais au critère « free days ».

L'analyse statistique présente les variables qualitatives en nombre et pourcentage alors que les variables quantitatives sont présentées en moyennes (écart type) ou médianes (espace interquartile ou minimum-maximum). Toutes les analyses ont été faites en utilisant le logiciel R software version 2.5.

Résultats

Au terme de la sélection, 85 essais contrôlés randomisés ont été retenus (figure 3).

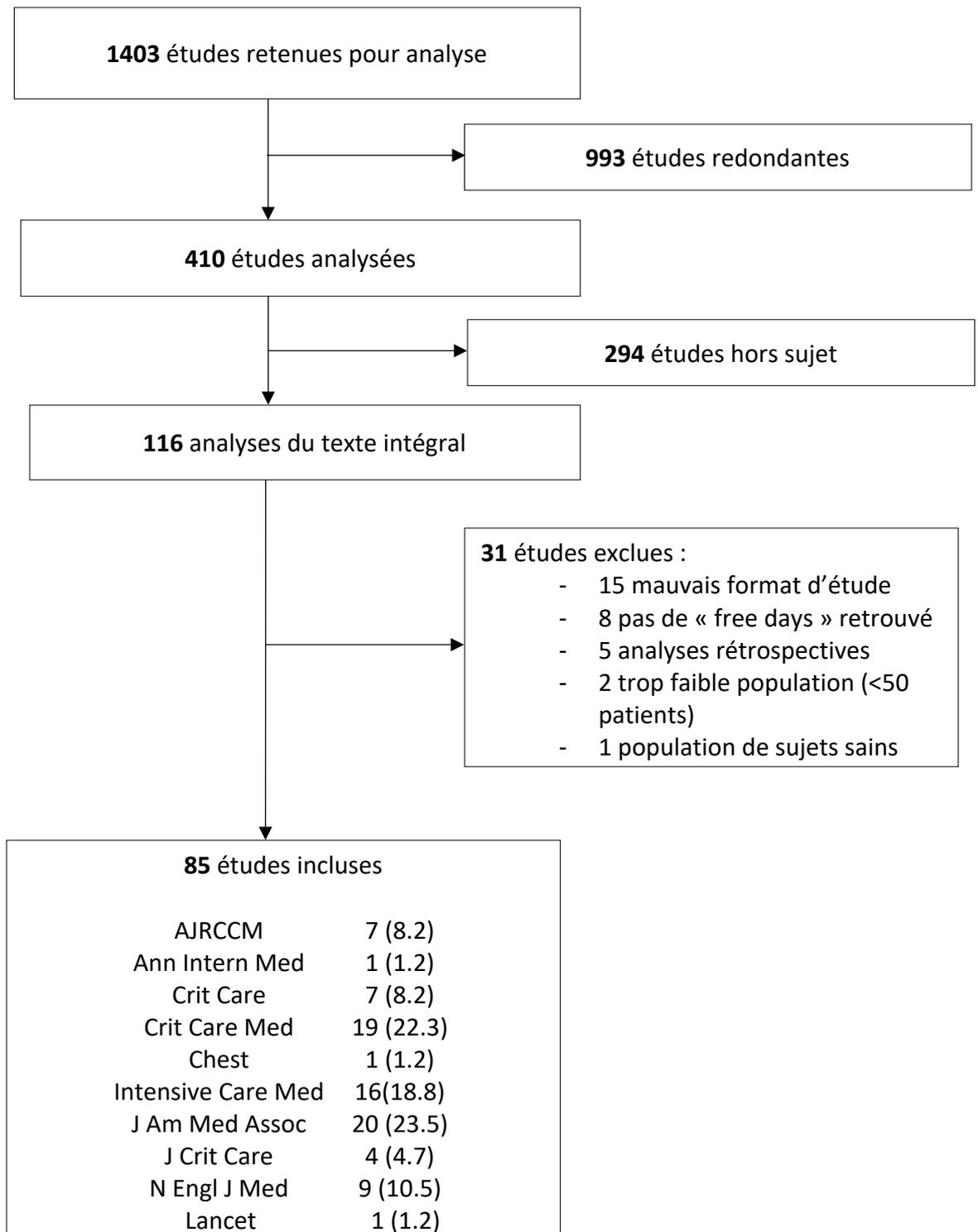


Figure 3. Diagramme de flux de la sélection

La majorité d'entre eux comparaient 2 groupes (91,3%) avec un effectif moyen par groupe de 249 ± 140 patients. Il a été retrouvé l'utilisation de 218 critères « free days » au total (tableau 1). Le nombre médian de « free days » par articles était de 2 (1 ; 8).

Le critère de jugement principal était un « free days » pour 26 (30%) articles.

Parmi les 85 articles, la durée de suivi était de 28 jours pour 39 (46%) études. Le délai d'observation du critère « free days » allait de 0,25 à 90 jours.

Vingt-huit différents critères « free days » furent observés. Les free days les plus souvent utilisés sont « ventilator free days » (37,0%), « intensive care unit free-days » (13,4%), « vasopressor free days » (7,4%) et « organ failure free days » (4,6%). Douze critères de jugement « free days » différents ne sont retrouvés qu'une ou deux fois parmi les 85 études.

Tableau 1. Différents critères de jugement de type « free days » retrouvés dans les études.

Critère de jugement	n (%)
Antibiotic-free days	3
Cardiovascular failure-free days	2
Catecholamine-free days	4
Circulatory failure-free days	1
Coagulation failure-free days	3
Coma-free days	5 (2.3)
Critical care-free days	1
Delirium-free days	8 (3.7)
Dialysis-free days	2
Endotracheal prosthesis-free days	1
Hematologic failure-free days	2
Hepatic failure-free days	5 (2.3)
Hospital-free days	9 (4.2)
Infection-free days	2
Intensive care unit-free days	29 (13.4)
Invasive fungal infection-free survival at day 28	1 (0.5)
Kidney failure-free days	7 (3.2)
Mechanical ventilation-free days	1
Non pulmonary organ failure-free days	3
Organ failure-free days	11 (5.1)
Renal failure-free days	4

Renal replacement therapy-free days	12(5.5)
Sedation-free days	1
Shock-free days	3
Vasoactive drug free days	1
Vasopressor-free days	16 (7.4)
Ventilator-free days	80 (37.1)
Ventilator free days in survivors	1

Plusieurs critères pouvaient être présents dans une même étude. Les pourcentages sont présentés pour les critères les plus fréquents (n>5)

Lorsque le critère principal était un « free days », la définition de ce dernier était présente pour 17 des 26 (65,4%) cas mais sur l'ensemble des 218 « free days », 90 (41,6%) étaient mal définis.

Le critère « ventilator free days » est défini dans 56% des études l'utilisant mais on note une tendance à la diminution de la définition : ainsi entre 2010 et 2015, le « ventilator free days » est défini dans 59% des cas alors que 50% des études le définissent entre 2015 et 2020.

En ce qui concerne l'analyse statistique, le test de Mann Whitney U était utilisé pour comparer 66 (30,2%) des 218 critères « free days », le test de Wilcoxon Rank Sum pour 32 (14,8%) et le test de Student pour 13 (6,0%). Aucune étude n'utilise le test de Fine and Gray.

Les tests utilisés pour l'analyse statistique des « free days » n'étaient pas clairement définis dans 46 (56%) articles.

La mortalité entre les groupes est significativement différente pour 11 (5,1%) critères « free days ». Aucune étude n'évoque la différence de mortalité comme pouvant être un facteur pouvant influencer la qualité des critères « free days ».

Aucune mention de l'existence d'un risque compétitif n'est retrouvée et aucune fonction d'incidence cumulée n'est produite.

On retrouve 32 (37,6%) études utilisant des critères « free days » (FD) entre 2010 et 2015 et 53 (62,4%) études de 2015 à 2020. Les définitions des critères « free days » sont présentes dans 53% des études entre 2010 et 2015 et dans 48,9% de celles entre 2015 et 2020.

Au total, 41 (18,8%) critères « free days » présentent une différence significative avec une p-value inférieure à 0,05 (figure 4).

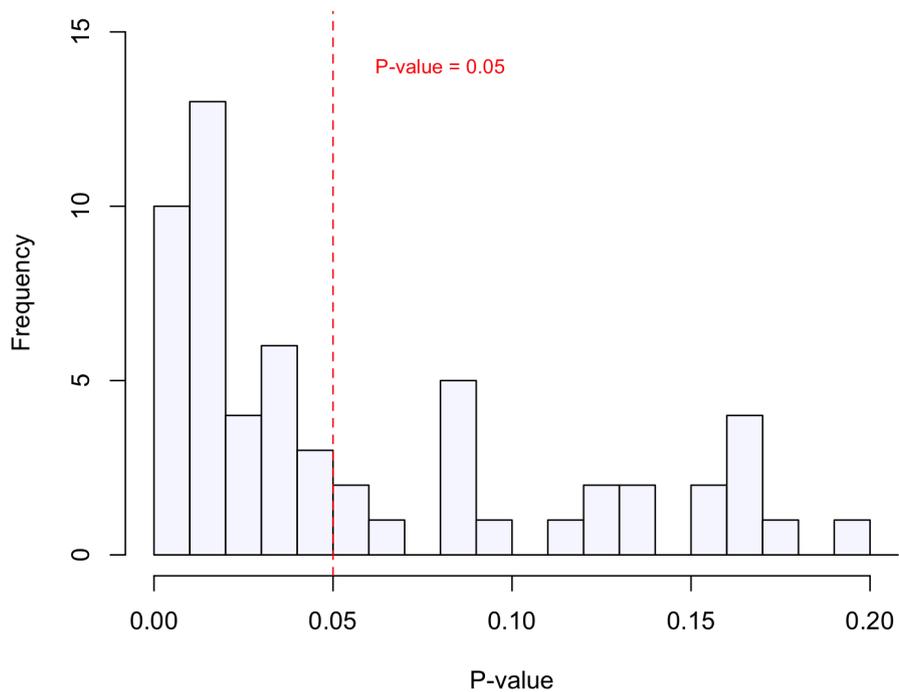


Figure 4. Distribution des p-values lors de l'analyse des critères de type free days.

Discussion

Dans notre revue systématique, un tiers des études incluses utilisent un critère de type « free days » comme critère de jugement principal. Le « ventilator free days » est le critère le plus fréquemment utilisé. Ceci s'explique par le fait qu'en réanimation, la durée de ventilation mécanique est un facteur très largement corrélé à l'augmentation de la morbi-mortalité des patients. L'usage encore très répandu des critères de jugement de type « free days » est en accord avec ce qui était retrouvé par le travail de Blackwood *et al.* en 2014 (15), où le critère « ventilator free days » était représenté dans près de 30 % des essais en réanimation comme critère de jugement principal ou secondaire. Ces critères de jugement ne sont d'ailleurs pas seulement utilisés dans les essais publiés en soins critiques mais également dans les grandes revues généralistes comme le JAMA (23,5% des articles inclus). Ceci s'explique probablement du fait de la simplicité de leur présentation (valeur unique, pas de notion statistique complexe) et à leur facilité (apparente) d'interprétation en rapport à leur unité (en jours). Ce point est encore une fois contestable du fait que le critère combine le nombre de jours de ventilation (variable quantitative) et l'éventuel décès du patient (variable qualitative binaire), ce qui conduit à une confusion voire à une perte d'information. Comme nous l'évoquions en introduction, cela génère des situations où, pour une même valeur de « free days », la mortalité et la durée de ventilation médiane peuvent être complètement inversées. Cela aura pour conséquence la mauvaise estimation de l'effet des traitements dans ces essais cliniques.

Malgré l'utilisation assez large des critères de jugement « free days », nos résultats ont montré que leur définition n'était présente que dans 56% des travaux les utilisant (soit 44%

de définitions manquantes). Contentin *et al.* (16) avaient observé qu'une définition précise de calcul des « free days » manquait dans 21 des 55 (38,2%) essais randomisés qu'ils avaient analysés et dans lesquels un critère « free days » était rapporté. Pire encore, ils avaient identifié 13 façons différentes de calculer ces « free days ». Cela remet en question toute volonté de réaliser des revues systématiques, des méta-analyses ou, tout simplement, de comparer les résultats des essais et de calculer la taille des échantillons pour de futurs essais. C'est un problème majeur pour la validité externe de tous les résultats de ces études.

Un autre problème fréquent lors de la définition des « free days » est la durée de suivi des patients (ou l'horizon temporel). Dans notre revue, il a été observé que 55,3% des articles évaluaient le critère de jugement au 28ème jour. Pour les « ventilator free days », cet horizon temporel est discutable car la littérature montre que 8,8% des patients nécessitent encore une ventilation mécanique au 28ème jour (12, 15), ce qui remet en cause la pertinence d'un horizon temporel aussi court. Ceci est également transposable pour les autres critères « free days ». L'utilisation des « free days » pourrait alors être justifiée tant que la durée de suivi est suffisamment longue pour éliminer le risque d'événements compétitifs. Il devrait être recommandé une durée de suivi d'au moins 90 jours (5).

Concernant l'analyse statistique, notre travail montre que celle recommandée pour ce critère (réalisation d'une CIF et modélisation du risque compétitif par la méthode Fine et Gray) n'est jamais utilisée. Les statistiques présentées sont principalement des médianes avec la comparaison par test de Mann-Whitney ou du test de Wilcoxon dans 38,5% des cas. Mais certains auteurs continuent d'estimer les moyennes et utilisent même le test t de Student. L'utilisation de médianes et de tests non paramétriques peut s'entendre dans le contexte où

la distribution des « free days » n'est pas paramétrique (non normale). C'est alors un moindre mal. Cependant, Yehya *et al.* (9) soulignent que la comparaison par un test non-paramétrique de deux distributions différentes (à nouveau le problème : variable qualitative avec la mortalité et quantitative avec la durée de ventilation) avec une médiane identique peut donner un résultat difficile voire impossible à interpréter. Pire, si la mortalité augmente, alors le nombre de « free days » dont la valeur est 0 augmente également, mais sans aucune conséquence sur la médiane. Enfin, nos résultats montrent qu'une plus grande proportion de p-values inférieures à 0,05 est observée pour les « free days » lorsqu'ils sont des critères de jugement principaux ou secondaires (figure 4).

Nos résultats montrent que dans le cas des VFD (critère majoritairement utilisé), aucun essai clinique ne mentionne ou n'évoque la présence d'un risque compétitif entre le sevrage de la ventilation et la mortalité des patients. Aucune étude ne présente une différence de mortalité comme un critère pouvant diminuer la durée de ventilation et donc faussement augmenter l'effet d'un traitement. Aucune courbe d'incidence cumulée n'est présentée (en dehors des courbes de Kaplan-Meier qui ne prennent pas en compte le risque compétitif) et le modèle de Fine Gray (4) n'est pas utilisé. Du fait de l'absence d'utilisation de ces méthodes appropriées, les lecteurs non spécialistes en statistiques ne peuvent que difficilement interpréter ou critiquer les résultats. Le principe du risque compétitif est pourtant assez simple et facilement identifiable dans la pratique clinique quotidienne mais son analyse statistique fiable reste complexe et non habituelle. Il est avant tout important de revoir l'usage standardisé des critères « free days » et en premier lieu le « ventilator free days » : définition précise, utiliser une méthode d'analyse de modélisation du risque compétitif, rapporter quelle variable du critère composite a le plus grand effet sur le résultat, donner le résultat de chaque

composante du critère composite et présenter la différence de mortalité comme étant un possible biais.

Les « ventilator free days » apparaissent finalement comme étant des critères confus et mal utilisés. De plus, le nombre important de critères « free days » différents déclinés à partir du critère initial VFD déjà peu fiable, renforce ce sentiment de confusion ; tout comme le fait que plusieurs auteurs inventent un critère qu'ils sont seuls à utiliser mais qui porte le nom de « free days ». L'impression si ce n'est de contrefaçon mais de malfaçon pourrait dissuader les lecteurs et les éditeurs d'analyser les résultats d'études pourtant bien construites sur la mauvaise réputation de ce critère. En effet, pour les auteurs, utiliser un critère de jugement séduisant sur la proposition de synthèse du risque compétitif mais qui aurait été trop souvent mal utilisé fait perdre en crédibilité les résultats. La multiplication sous un même nom « free days » de critères de jugement tirés d'un référent manquant lui-même de justesse entraîne une multiplication des imprécisions et erreurs d'évaluation des traitements dans les essais.

Conclusion

L'invention des critères « free days » était initialement une bonne idée pour synthétiser les résultats de critères compétitifs en une valeur unique mais ils restent mal utilisés malgré les préconisations datant de 2002. L'utilisation de ces critères composites est très discutable sur le plan méthodologique, très pauvre en termes de propriétés statistiques, et nous soutenons qu'elle devrait être abandonnée. Ils sont employés par des auteurs ne mentionnant pas l'existence de risques compétitifs, risques qui sont de toute façon rarement pris en compte et l'analyse statistique n'utilise alors évidemment pas les bons outils pour comparer des événements en compétition.

Les « free days » ne respectent pas les critères de qualité attendus, ils n'offrent pas une définition fiable et reproductible permettant leur réutilisation sans crainte dans les études ultérieures. Une question que l'on peut se poser est de savoir pourquoi ces résultats sont si populaires dans la communauté clinique ? C'est probablement parce que ces critères sont présentés de manière simple, avec une unité facilement compréhensible (jours). Mais il s'agit d'une fausse commodité, responsable de mauvaises interprétations et conduisant à une surestimation potentielle de l'effet des thérapeutiques étudiées.

Il manque certainement à ce stade, un critère de jugement issu de la modélisation des risques compétitifs, facile à mettre en œuvre et à interpréter dans l'intérêt de l'évaluation correcte des traitements en réanimation.

Références bibliographiques

1. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53:457-481.
2. Van Walraven C. Competing risk bias was common in Kaplan-Meier risk estimates published in prominent medical journals. *Journal of clinical epidemiology*. 2016;69:170-173.
3. Koller MT. Competing risks and the clinical community: irrelevance or ignorance? *Statistics in Medicine*. 2012;31:1089-1097.
4. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94:496-509.
5. Roy G. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342:1301-1308.
6. Austin P. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Statistics in medicine*. 2017;36:4391-4400.
7. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *American Journal of Epidemiology*. 2009;170:244-256.
8. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest*. 1997;112:164-172.
9. Yehya N. Reappraisal of ventilator-free Days in critical care Research. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200:828-836.
10. Bodet-Contentin L. Critères de jugement dans les essais randomisés en soins intensifs: intérêt et limites des critères de type durée de ventilation mécanique et ventilator free-days. *Médecine humaine et pathologie*. Université Sorbonne Paris Cité. 2017;NNT:2017USPCC141.
11. Austin P. Accounting for competing risks in randomized controlled trials : a review and recommendations for improvement. *Statistics in medicine*. 2016;36:1203-1209.
12. Schoenfeld DA, Bernard GR. Statistical evaluation of ventilator-free days as an efficacy measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*. 2002;30:1772-1777.
13. Bodet-Contentin L, Frasca D, Tavernier E, Feuillet F, Foucher Y, Giraudeau B. Ventilator-Free Day Outcomes Can Be Misleading. *Critical Care Medicine*. 2018;46:425-429.
14. Rubenfeld GD, Angus DC, Pinsky MR, Curtis JR, Connors AF Jr, Bernard GR. Outcomes research in critical care: results of the American Thoracic Society Critical Care Assembly Workshop on Outcomes Research. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160:358-367.
15. Blackwood B, Clarke M, McAuley DF, McGuigan PJ, Marshall JC, Rose L. How outcomes are defined in clinical trials of mechanically ventilated adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189:886-893.

16. Contentin L. Heterogeneity in the definition of mechanical ventilation duration and ventilator-free days. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189:998-1002.
17. Gooley T. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks : new representations of old estimators. *Statistics in medicine*. 1999;18:695-706.
18. Lavenu A. Test de Gray. *Horizons hémato*. 2018;8:70-71.
19. Katsahian S. Incidence cumulée et risques compétitifs : ça veut dire quoi ? *Horizons hémato*. 2012;02:108-109.

Annexes

Liste des journaux analysés:

Annals of internal medicine
The New England journal of medicine
JAMA
Lancet
PLoS medicine
British medical journal
American journal of respiratory and critical care medicine
Critical care medicine
Intensive care medicine
Critical care
Chest
Annals of intensive care
Journal of critical care

Equations de recherche :

Ventilator free days
Delirium free days
Dialysis free days
Hospital free days
Intensive care unit free days
Organ failure free days
Renal support free days
Sedation free days
Shock free days
Vasoactive free days
Vasopressor free days
Catecholamine free days

Exemple avec les “ventilator free days”:

```
((((((((((((((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication]))) AND ("Journal of critical care"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication]))) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication]))) AND ("Annals of intensive care"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication]))) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication]))) AND ("chest"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication]))) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication]))) AND ("Critical care (London, England)"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication]))) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] :
```

"2020/06/30"[Date - Publication])) AND ("Intensive care medicine"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) AND ("Critical care medicine"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) AND ("American journal of respiratory and critical care medicine"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) AND ("British medical journal"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) AND ("Lancet (London, England)"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) AND ("JAMA"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) AND ("The New England journal of medicine"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) AND ("Annals of internal medicine"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) OR (((ventilator free days) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication])) AND ("British medical journal"[Journal])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/30"[Date - Publication]))

Résumé :**Introduction :**

Les risques compétitifs sont présents dans de nombreux essais cliniques. Leur analyse statistique est délicate. Les critères « free days » se proposent de simplifier ce type d'analyse. Une évaluation méthodologique de leur usage est nécessaire afin de pouvoir juger de la validité externe des études les utilisant.

Méthode :

Réalisation d'une revue systématique sur pubmed de 13 journaux avec un impact factor important de 2010 à 2020 à la recherche des critères de jugement « free days ». Analyse de la méthodologie employée pour évaluation de la validité externe de ce type de critère.

Résultats :

85 essais randomisés analysés. Présence de 28 critères « free days » différents utilisés au total à 218 reprises. Définition du critère présente dans 56% des études. Le critère « ventilator free days » est le plus fréquemment retrouvé (37% des cas). Les composantes durée de ventilation et mortalité ne sont jamais analysées de façon concomitante. Les préconisations antérieures pour améliorer la qualité des « free days » ne sont que rarement respectées. L'analyse statistique ne prend jamais en compte la présence de risque compétitif par ailleurs.

Conclusion :

La multitude de critères « free days » retrouvés ne respectent que rarement les critères de qualité préconisés. Le mauvais usage des « free days » rend confuse leur analyse ; ils ne devraient plus être utilisés pour étudier des risques compétitifs.

Mots clés :

Revue systématique, essais contrôlés randomisés, risques compétitifs, « free days », validité externe.

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses!
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!



