

# 1. Analyse en intention de traiter

---

Dans un essai, malgré la prise de beaucoup de précautions, des écarts aux protocoles peuvent survenir chez certains patients. Les différents écarts aux protocoles possibles sont nombreux et comprennent entre autres :

- l'arrêt prématuré du traitement de l'étude (« *withdrawal* »), voir l'absence de prise de ce traitement,
- une mauvaise observance (« *compliance* ») du traitement étudié,
- la prise du traitement de l'autre groupe (« *cross-over* »),
- la prise d'un traitement interdit,
- l'inclusion de patients ne répondant pas aux critères d'inclusion (« *eligibility violation* »),
- la non présentation aux visites de suivi (« *lost to follow-up* »),
- l'absence de données concernant le critère de jugement (« *missing data* »).

Comment doivent être prises en compte ces déviations au protocole ?

La première idée venant à l'esprit est de ne pas prendre en compte ces patients dans l'analyse car ils ne permettent pas de mesurer de façon optimale l'effet du traitement. En effet, soit ils n'ont pas pu bénéficier de la totalité du bénéfice apporté par le traitement, soit il n'a pas été possible de mesurer correctement l'effet de ce traitement chez eux. Même si elle paraît logique à première vue, cette façon de procéder est susceptible de biaiser les résultats.

Les retraits de l'essai (appelés aussi sorties de l'essai, « *drop out* ») risquent d'introduire un biais car ils entraînent la destruction de la comparabilité initiale des groupes issus de la randomisation. Par exemple, il peut arriver qu'un patient présente le critère de jugement juste après avoir été randomisé et avant même d'avoir reçu le traitement de l'essai. Le retrait de ce patient de l'étude pourrait paraître logique puisqu'il n'a pas eu le temps de bénéficier du traitement, mais cela reviendrait à favoriser ce groupe en lui retirant un patient à haut risque. L'autre mécanisme par lequel les « sorties d'étude » introduisent un biais provient du fait que les écarts au protocole peuvent être liés à l'effet du traitement.

Pour éviter ces biais et maintenir la comparabilité initiale des groupes, un essai doit être analysé en intention de traiter (« *intention to treat analysis* ») [1-3], c'est-à-dire en analysant tous les patients randomisés dans leur groupe de randomisation, quel que soit le traitement qu'ils ont effectivement reçu ou quel que soit leur devenir dans l'essai. Pour réaliser cette analyse, il convient que le critère de jugement soit disponible pour tous les patients et donc qu'il y ait aucun perdu de vue.

Tableau 1 – Terminologie.

Arrêt de traitement	Patient qui arrête prématurément de prendre le traitement de l'étude. Les arrêts de traitement ne sont pas forcément des écarts au protocole ; Celui-ci peut très bien (et doit) prévoir l'arrêt des traitements en cas de survenue d'événements indésirables.
Sortie de l'essai	Patient inclus dans l'essai mais qui en est retiré pour une raison quelconque : arrêt de traitement, écarts au protocole, inclusion à tort, etc.
Écart au protocole	Patient, qui à un moment ou un autre de l'essai, n'a pas été traité ou suivi en conformité avec le protocole.
Inclus à tort	Patient inclus dans l'essai alors qu'il ne présentait pas tous les critères d'inclusions ou qu'ils présentait au moins un critère d'exclusion.
Perdu de vue	Au sens premier, patient dont le devenir est inconnu et pour lequel le critère de jugement est indisponible. Par extension peut définir tout patient pour lequel le critère de jugement est indisponible quelle qu'en soit la raison (patient perdu de vue, critère non mesuré).
Donnée manquante	Patients pour lequel le critère de jugement est indisponible.

Le principe de l'analyse en intention de traiter stipule que tous les patients randomisés soient suivis jusqu'à leur décès ou à la fin de l'essai, ou jusqu'à l'observation de l'événement critère de jugement, quelle que soit leur observance au traitement de l'étude.

L'analyse en intention de traiter se distingue donc des autres formes d'analyses, comme l'analyse per protocol (« *per protocol analysis* »), où des patients sont exclus de l'analyse sur la base d'information acquise après randomisation. Ces procédés s'apparentent à une sélection post-hoc des observations participant à l'analyse et sont susceptibles d'introduire un biais. En effet, étant donné que cette sélection post-hoc s'effectue sur des critères observés après randomisation, les résultats ne peuvent pas s'appliquer à la population des patients initialement traités. De plus, étant donné que les patients analysés ne sont pas identifiés avant la randomisation, les propriétés de la randomisation ne s'appliquent plus à la sous-population sélectionnée et empêchant ainsi l'évaluation non biaisée de l'effet du traitement. Le fait que les critères de sélection aient été définis a priori dans le protocole et qu'il n'y a pas de déséquilibre significatif des caractéristiques des groupes ne permet pas d'éliminer l'existence de ces biais.

Tableau 2 – Différentes causes d'arrêt de traitement.

- ◆ Résultat thérapeutique insuffisant
  - le patient ressent un manque d'efficacité thérapeutique ce qui le conduit à arrêter le traitement de l'essai et/ou à ne plus se présenter aux visites de suivi
  - le médecin ayant en charge le patient juge le résultat thérapeutique insuffisant et arrête le traitement de l'étude pour recourir à une alternative thérapeutique (patient qui s'aggrave)
- ◆ Résultat thérapeutique satisfaisant. le traitement est arrêté car l'état du patient s'est nettement amélioré ou la

---

guérison a été obtenue

- ◆ Traitement mal toléré
  - ◆ Évolution de la maladie (aggravation ou amélioration)
  - ◆ Le patient ne supporte plus de prendre un traitement de prendre un traitement inconnu
- 

### 1.1. Biais entraîné par les sorties d'étude

L'exemple suivant illustre le type de biais que peut introduire la non-prise en compte dans l'analyse de la totalité des patients randomisés.

Un essai compare un nouveau traitement N à un traitement standard S en utilisant comme critère de jugement le taux d'échecs thérapeutiques (nombre de patients n'ayant pas répondu au traitement). En réalité le nouveau traitement a la même efficacité que le traitement standard. Le vrai risque relatif de la comparaison N vs S est donc  $RR=1$ . Par contre, le nouveau traitement est moins bien toléré que le traitement standard. Il s'avère aussi que la survenue d'un effet indésirable entraîne plus fréquemment l'arrêt de la prise du traitement chez les patients qui sont en échec thérapeutique que chez ceux qui répondent au traitement.

Le tableau 3 présente les résultats de cet essai. En analysant tous les patients randomisés (qu'ils aient arrêté ou non la prise du traitement), il s'avère que N n'est pas différent de S (taux d'échecs thérapeutiques identiques dans les deux groupes 10%). Par contre en retirant de l'analyse les patients qui ont arrêté leur traitement avant la fin prévue, le taux d'échec thérapeutique s'avère plus faible avec le nouveau traitement (8,6%) qu'avec le traitement standard (9,8%), ce qui conduit à conclure faussement que N est plus efficace que S (risque relatif de 0,88). Ce biais provient du fait que les arrêts de traitement ne sont pas indépendants de l'effet du traitement. La sortie de l'essai de ces arrêts de traitement fait que ces patients ne sont pas évalués vis-à-vis de leur réponse thérapeutique ce qui rend impossible la détection du biais.

Par contre si aucun patient n'est sorti de l'étude, les arrêts de traitement sont enregistrés puis le patient évalué au terme. Une situation de ce type peut être imaginée, par exemple, avec un nouvel antidépresseur dont l'efficacité sur les troubles de l'humeur est strictement identique au traitement de référence, mais qui va s'accompagner de plus d'effets indésirables : sécheresses buccales, nausées. Un patient aura d'avantage tendance à arrêter un traitement qu'il supporte mal, s'il ne note pas d'amélioration de son état thymique. L'arrêt du traitement ne sera donc pas indépendant de l'effet du traitement.

Tableau 3 – Exemple de biais introduit par les sorties d'essais. Les deux traitements ont la même efficacité et les patients non-répondeurs arrêtent deux fois plus fréquemment leur traitement que les répondeurs. Cependant, le nouveau traitement est moins bien supporté que le traitement standard.

	Nouveau traitement	Traitement standard
<b>Patients randomisés</b>		
Effectif randomisé	1000	1000
Fréquence échec	10,0%	10,0%
Échecs thérapeutiques (non répondeurs)	100	100
<b>Patients analysés</b>		
taux d'arrêts chez les répondeurs	13%	2%
taux d'arrêts chez les non répondeurs	26%	4%
sortie d'étude chez les répondeurs	117	18
sorties d'étude chez les non répondeurs	26	4
répondeurs	783	882
non répondeurs	74	96
effectif analysé	857	978
fréquence échec	8,6%	9,8%
<b>risque relatif</b>		<b>0,88</b>

Cet exemple théorique illustre la première justification de l'intérêt de l'analyse en intention de traiter : éviter le biais introduit par l'exclusion de patients dont le taux n'est pas indépendant de la réponse thérapeutique en prenant en compte la totalité des patients randomisés.

L'analyse en intention de traiter peut paraître parfois « choquante » et conduire à des résultats peu pertinents. C'est par exemple le cas où une forte proportion des patients d'un groupe a reçu le traitement de l'autre groupe. L'analyse en intention de traiter conduit à comparer deux groupes où les patients ont quasiment reçu le même traitement. Bien entendu cette situation n'est pas optimum pour la mise en évidence de l'effet du traitement. L'analyse en intention de traiter entraîne une perte de puissance, mais c'est la seule façon de gérer les écarts aux protocoles sans prendre un risque important de biais. Pour éviter de se retrouver dans cette situation les écarts aux protocoles doivent être exceptionnels et tout doit être fait dans le déroulement de l'essai pour les éviter le plus possible, sans, bien entendu, que cela aille à l'encontre de l'intérêt du patient. Il n'est pas acceptable de poursuivre l'administration d'un traitement mal supporté sous prétexte que l'arrêt du traitement va perturber la recherche de l'effet du traitement.

De plus il faut remarquer que certains écarts au protocole sont des événements se produisant dans la vie de tous les jours et qu'ils reflètent ce qui se passe en pratique.

## A) Exemples

### 1) Exemple 1

L'objectif de l'essai Coronary Drug Projet était de savoir si la prise d'un hypocholestérolémiant pouvait réduire, par rapport à la prise d'un placebo, la mortalité à 5 ans de patients atteints de coronaropathies [4]. Les résultats furent décevants : la mortalité était de 20% dans le groupe hypolipémiant contre 21% dans le groupe placebo (différence non

significative). Il était tentant de ne considérer que les patients qui avaient pris régulièrement le traitement hypocholestérolémiant et de les comparer aux patients du groupe placebo. Cette mortalité est alors de 15% et la différence devient statistiquement significative avec le placebo. Cependant, dans le groupe placebo, le taux de mortalité des patients observants était aussi de 15% !

### 2) Exemple 2

Sacket relate l'exemple d'un essai comparant la chirurgie au traitement médical pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux en cas de sténoses carotidiennes bilatérales [5]. Le critère de jugement utilisé combinait AVC, accident ischémique transitoire et décès. L'analyse des données montrait une diminution de fréquence du critère de jugement de 27%, statistiquement significative ( $p=0,02$ ). Mais cette analyse excluait 16 patients qui avaient présenté un AVC ou qui étaient décédés avant de sortir de l'hôpital. Tous les patients exclus sauf 1 appartenaient au groupe chirurgie. L'analyse de tous les patients randomisés ne montre pas de différence significative  $p=0,09$ . Cet exemple montre comment l'exclusion des patients peut transformer la nature des conclusions d'un essai.

Traitement	Ev / n	Fréquence	
<i>Analyse initiale</i>			
médical	53/72	74%	$p=0,02$
chirurgie	43/79	54%	
<i>Analyse en intention de traiter</i>			
médical	54/73	74%	$p=0,09$
chirurgie	58/94	62%	

### 3) Exemple 3

Dans un essai dans l'angor comparant sur le pronostic, traitement médical contre chirurgie, les patients du groupe traitement médical qui nécessitent un recours à la chirurgie (par exemple pour une dégradation subite de leur état) doivent être analysés dans leur groupe d'origine pour lequel ils représentent un échec. Les passer dans le groupe chirurgie favorise le traitement médical en faisant disparaître certains de ses échecs et défavorise le traitement chirurgical si ces patients sont à plus mauvais pronostic.

## 1.2. Type d'analyse

En fonction de la façon dont sont pris en compte les écarts au protocole, plusieurs types d'analyse sont possibles : analyse en intention de traiter, en per protocole, en traitement reçu. Chacune de ces analyses s'appuie sur une population (« *data set* ») différente qui sont respectivement pour les deux premières : la population en intention de traiter (« *full data set* »), la population per protocole (« *per protocol data set* »).

L'analyse per protocole donne une meilleure estimation de l'effet potentiel du traitement (celui obtenu dans une situation idéale). Mais cette estimation est potentiellement biaisée. L'analyse en intention de traiter garantit l'absence de biais et permet l'estimation de l'effet du traitement dans les conditions proches de celle de la vie réelle. L'analyse principale d'un essai doit donc être faite en intention de traiter, complétée, éventuellement par une analyse en per protocole ou en traitement reçu.

L'application du principe de l'intention de traiter nécessite un suivi complet de tous les patients randomisés pour tous les critères de l'étude

---

**Intention de traiter**

---

Analyse de tous les patients randomisés dans le groupe où ils furent randomisés

- ◆ quelle que soit leur observance au traitement alloué
  - ◆ quel que soit le traitement réellement reçu
  - ◆ quel que soit l'éventuel retrait du patient de l'étude ou d'éventuelle déviation au protocole
- 

**Per protocole**

---

Analyse uniquement des patients qui ont été traités en pleine conformité avec le protocole. Les inclusions à tort, les patients non observants, les patients traités avec le traitement de l'autre groupe sont exclus de l'analyse.

---

**Analyse en traitement reçu**

---

Les patients sont analysés en fonction de la nature du traitement qu'ils ont reçu, même s'il ne s'agit pas du traitement qui leur fut alloué par la randomisation

---

### 1.3. Aspect pragmatique de l'intention de traiter

L'autre justification du principe de l'intention de traiter est qu'il permet d'analyser l'essai conformément à ce qui se passe dans la pratique médicale courante. Par exemple certains patients stoppent prématurément leur traitement car ils le supportent mal. Cette mauvaise tolérance peut limiter l'intérêt du traitement et il est impératif que ces patients soient pris en compte dans l'analyse.

#### A) Premier exemple

Pour pouvoir être efficace, l'administration de fibrinolytique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde doit être effectuée le plus précocement après l'obstruction coronarienne. Une reperfusion trop tardive, survenant au delà du stade d'ischémie réversible, ne permet pas de limiter la taille de la nécrose et ne peut donc pas avoir un effet sur la mortalité.

Ainsi, ce traitement doit être administré au stade de suspicion d'infarctus, avant que le diagnostic n'ait pu être confirmé par l'observation de l'élévation enzymatique qui se produit plus tardivement. Cette nécessité conduit donc à inclure dans les essais des patients qui s'avèreront ultérieurement ne pas présenter des infarctus. Comment analyser ces patients ? Certains pourraient les exclure en argumentant que ces patients n'apportent aucune information sur l'effet du fibrinolytique étant donné qu'ils ne souffraient pas de la pathologie visée.

Cependant, parmi les tableaux cliniques pouvant se présenter comme une suspicion d'infarctus figurent les péricardites et les dissections aortiques. Ces pathologies sont à haut risque de complications graves lors de l'administration d'un fibrinolytique. Il est donc indispensable de conserver ces patients dans l'analyse pour vérifier que les effets délétères qu'ils pourraient présenter ne contrebalancent pas la totalité du bénéfice dégagé chez les infarctus confirmés. En effet, dans la « vraie vie » tous ces patients seront traités.

L'essai ne cherche pas à montrer que le traitement est efficace dans l'absolu (en cas d'infarctus confirmé et uniquement dans ce cas là), mais que l'utilisation de ce traitement s'accompagne d'une réduction de la mortalité chez les patients traités, dans les conditions où il sera utilisé en pratique, ce que seule l'analyse en intention de traiter permet de le vérifier.

Objectif	Type d'analyse	Approche	Intéresse le
Bénéfice clinique ("clinical effectiveness")	Analyse en intention de traiter	Essai pragmatique	Clinicien, santé publique
Efficacité « pharmacologique »	Analyse per- protocole	Essai explicatif	Pharmacologue, chercheur

En conclusion, l'analyse en intention de traiter produit la réponse la plus proche de la réalité et la moins biaisée à la question la plus pertinente celle de l'efficacité clinique.

## B) Deuxième exemple

Dans les années 1980 plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre l'endotoxine des bactéries gram négatif ont été développés comme traitement adjuvant des septicémies à gram négatif (G-). L'évaluation clinique de l'un d'entre eux, le HA-1A (Centoxin), illustre les problèmes posés par les analyses per-protocole. Pour pouvoir être efficace, ces anticorps monoclonaux doivent être administrés très précocement en cas de suspicion de septicémie à G-, bien avant la confirmation bactériologique par les hémocultures.

Dans un premier essai [6], publié en février 1991 dans le New England Journal of Medicine, la mortalité à 28 jours passait de 49% sous placebo à 30% chez les patients traités par HA-1A, réduction significative ( $p=0,014$ ). Dans l'essai, 543 patients ont été randomisés (262 dans le groupe HA-1A et 281 dans le groupe placebo) mais seulement 200 d'entre eux se sont avérés porteurs d'une bactériémie à gram négatif. L'analyse de l'efficacité n'a été réalisée que chez ces 200 patients (95 placebo et 105 HA-1A) ce qui revient à exclure 343 sujets (63%) de l'analyse. Malgré ses limites méthodologiques ce résultat fut accepté et justifia la prescription de ce traitement coûtant au alentours de 20 000 FF (\$3 500) dans plusieurs pays (Angleterre et France entre autres). En fait, l'analyse en intention de traiter ne montre pas de bénéfice pour l'ensemble des patients inclus.

La sélection après randomisation des patients participant à l'analyse détruit la comparabilité issue de la randomisation comme en témoigne l'analyse des caractéristiques des bases des patients. Le groupe traité se trouve favorisé avec, dans le groupe placebo, plus de CIVD, de détresse respiratoire, d'insuffisance hépatique aiguë et de défaillance rénale aiguë (tableau 4). Le pronostic des patients du groupe traité était donc, initialement, meilleur que celui des patients du groupe contrôle.

Tableau 4 – Sévérité de l'état septique à l'entrée chez les patients avec bactériémie Gram négatif.

Variable	Placebo (n=95)	HA-1A (n=105)
Score APACHE II	25,7+/-8,1	23,6+/-9,0
	<i>pourcentage</i>	
Hypotension	51	51
Intubation endotrachéale	55	54
Coagulation intravasculaire disséminée	21	18
Détresse respiratoire de l'adulte	13	9
Défaillance hépatique aiguë	26	19
Insuffisance rénale aiguë	46	35

En conclusion, l'interprétation qui fût faite en 1991 des résultats de cet essai était abusive. Ce résultat n'apporte pas la preuve que ce traitement réduit la mortalité des patients traités. Au mieux, et sans garantie méthodologique, le traitement n'apporte un bénéfice qu'à une faible proportion des patients.

Un second essai (CHESS) a été réalisé et publié en 1994 dans les *Annals of Internal Medicine* [7]. 2199 patients furent inclus dans cet essai dont 621 (28,2%) s'avèrent a posteriori être porteurs d'une bactériémie à gram négatif. Les taux de mortalité à 14 jours furent de 32% dans le groupe placebo et de 33% avec l'anticorps monoclonal ( $p=0,864$ ), tandis qu'ils furent respectivement de 37% et 41% chez les sujets sans bactériémie à gram négatif ( $p=0,073$ ). Cet essai ne confirme donc pas le premier et ne donne pas d'argument pour l'utilisation de ce traitement. Au contraire, il suggère même une tendance à une surmortalité chez les sujets sans infection à gram -.

**Note :** cet exemple illustre aussi les limites de l'approche physiopathologique pour la validation ultime d'un traitement. L'essai de 1991 était un essai qui se voulait explicatif : l'HA-1A réduit-il la mortalité de ses patients cibles ? Malheureusement la réponse à cette question nécessite une détermination a posteriori des patients cibles, ce qui expose à plusieurs sources de biais (destruction de la randomisation, absence analyse en intention de traiter, multiplicité des comparaisons). Or, la véritable question qui se pose en pratique médicale est : l'utilisation de l'HA-1A chez les patients suspects de développer une septicémie à G- permet-elle d'en réduire la mortalité.

#### 1.4. « Efficacité pure »

Des traitements peuvent être plus ou moins bien supportés par les patients mais cependant apporter un bénéfice aux patients qui le tolèrent. C'est par exemple le cas avec certaines chimiothérapies anticancéreuses ou les traitements antiviraux.

La question est donc de montrer que ces traitements sont efficaces chez les patients les supportant. Nous avons vu qu'une analyse post-hoc limitée aux patients supportant le traitement ne répond pas à cette question. Un plan expérimental non biaisé mais non entièrement satisfaisant consiste à d'abord tester la tolérance au traitement dans une phase pré randomisation puis de randomiser les patients qui tolèrent le traitement entre un groupe expérimental et un groupe contrôle.

Ce plan permet de répondre à la question de l'efficacité chez les sujets tolérant le traitement, mais il ne prend pas en compte le devenir des patients non tolérants et ne répond pas à la question pratique. En effet, que deviennent les patients ne tolérant pas le traitement : le retard de mise en place d'un traitement induit par le test de tolérance leur est peut-être dommageable ? L'intolérance au traitement est peut-être le fait d'effets indésirables sérieux ?

La réponse satisfaisante à cette question peut être obtenue dans un essai de stratégie. Une stratégie où les patients reçoivent le nouveau traitement tant qu'ils le supportent puis le traitement de référence en cas d'apparition d'intolérance est comparée à une stratégie où tous les patients reçoivent le traitement de référence. Cette approche intègre les éventuels effets délétères qu'auraient pu subir les patients n'ayant pas toléré le nouveau traitement et répond à la question très pragmatique : y a-t-il un intérêt à débiter le traitement par la nouvelle thérapeutique. En effet, en pratique, on propose le traitement à un sujet sans savoir s'il va le tolérer ou non. Ce dont on veut s'assurer c'est, qu'a priori, il ne pourra que bénéficier de cette stratégie ; c'est-à-dire, s'il tolère le traitement augmenter ses chances de succès thérapeutique et s'il ne tolère pas, avoir les mêmes chances que s'il avait été traité d'emblée avec le traitement de référence. Utiliser un traitement qui a montré qu'il apportait un bénéfice supplémentaire chez les patients qui le supportent est une approche centrée sur la fascination de trouver des traitements intéressants, mais n'est pas une approche centrée sur l'intérêt des patients. On obtient un gain chez certains patients au détriment d'autres. Il faut montrer que le traitement apporte un bénéfice supplémentaire chez ceux qui le tolèrent et que, chez les patients ne tolérant pas le traitement, la période nécessaire pour le constater n'a pas entraîné un retard de mise en place d'un traitement pouvant être dommageable pour le patient et que les effets liés à l'intolérance n'ont pas été délétères.

Ainsi, en chirurgie, il serait aberrant de ne mesurer l'efficacité d'une intervention chirurgicale que chez les patients chez lesquelles elle a réussi et d'écarter ainsi les décès péri-opératoires, les complications ou les échecs du geste chirurgical.

## 1.5. Conclusion

L'analyse en intention de traiter peut parfois paraître « insolite ». C'est pourtant la seule approche qui évite l'apparition de biais liés aux écarts au protocole ou aux arrêts de traitements. L'analyse en intention de traiter peut être complétée à titre documentaire d'une analyse per-protocole permettant d'approcher l'efficacité « théorique » d'un traitement utilisé dans des conditions idéales. Mais cette efficacité « théorique » surestime souvent l'efficacité qui sera obtenue en pratique, car elle ne prend pas en compte les errements de la « vraie vie ». Par contre, l'analyse en intention de traiter mesure le bénéfice qu'apporte un traitement dans des conditions proches de celles de son utilisation en pratique courante.

## 1.6. Lecture critique

En lecture critique, pour l'évaluation de la validité interne, il convient de déterminer si tous les patients randomisés sont évalués et entrent dans le calcul des résultats finaux. Il est donc nécessaire de chercher s'il existe des patients randomisés qui ont été exclus de l'analyse.

Les différents points à analyser sont les suivants :

- ◆ le chapitre méthode statistique à la recherche de la mention : analyse en intention de traiter
- ◆ la première partie de la section « résultats » dévolue classiquement à la description du nombre de patients, les retraits, les perdus de vue
- ◆ le « flow chart » (ou « *trial profile* ») qui représente sous forme graphique les différents flux de patients entre la randomisation, et l'analyse [8, 9].
- ◆ la concordance entre les effectifs randomisés annoncés dans le texte et les effectifs rapportés dans le tableau de description des caractéristiques de bases et celui des critères de jugement.

Assez souvent et surtout dans les publications anciennes, le nombre de patients exclus après randomisation n'apparaît pas. Dans ce cas, il est impossible d'écarter un certain degré de suspicion. Seule la mention explicite de l'absence de perdus de vue ou d'exclusion après randomisation évite les suspicions. Cette information positive est donc présentée dans les publications « modernes ».

Parfois l'analyse est conduite suivant le principe de l'intention de traiter (aucun patient n'est sorti de l'essai par l'investigateur) mais l'existence de nombreux perdus de vue entraîne l'exclusion de ces patients de l'analyse. Même si cette analyse est en intention de traiter les perdus de vue font courir le risque de biais, ce qui implique de prendre en compte les données manquantes (voir chapitre : *Données manquantes*).

## 1.7. Les flux de patients

### A) Différentes catégories de patients

Durant le déroulement d'un essai apparaissent différentes catégories de patients [8].

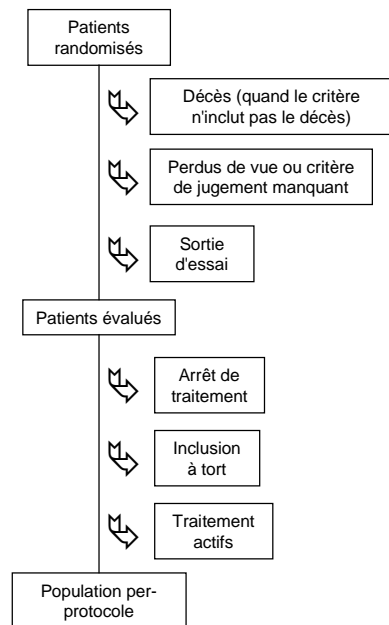
Les **patients présélectionnés** (« *screened patients* ») correspondent aux patients qui ont été évalués en vue d'une inclusion dans l'essai. Après exclusion des patients non éligibles, les

patients restants sont effectivement inclus dans l'essai. La différence entre le nombre de patients envisagés et ceux effectivement inclus permet d'évaluer grossièrement si la population des patients inclus est représentative de la population ciblée. Les raisons de non-éligibilité doivent être précisées : critères d'exclusions, refus de consentement, autres raisons. Un fort taux de non-inclusion sans raison particulière peut faire suspecter des exclusions arbitraires.

Le nombre de **patients randomisés** dans chaque groupe représente la valeur de référence à partir de laquelle se positionnent tous les autres effectifs. Le nombre de patients randomisés doit être similaire entre les groupes de l'essai (en dehors d'une randomisation volontairement déséquilibrée). Un déséquilibre important fait suspecter une défaillance de la randomisation et/ou des exclusions secondaires cachées. Dans tous les cas, la comparabilité initiale des groupes est remise en cause.

Les **patients évalués** (« *analyzable patients* ») sont ceux qui sont effectivement pris en compte dans l'analyse statistique et qui contribuent à l'estimation de l'effet traitement. Nous avons vu que ce nombre doit être identique au nombre de patients randomisés pour éviter les biais (biais d'attrition, cf. analyse en intention de traiter). Une différence entre nombre randomisé et nombre évalué peut être due :

- aux patients **perdus de vue** ou pour lesquels le critère de jugement est indisponible,
- aux **sorties d'essai**, c'est-à-dire à des patients qui, après randomisation, sont retirés de l'essai et exclus de l'analyse. De telles exclusions ne sont pas acceptables au niveau de l'analyse primaire car elles font courir un risque important de biais (cf. analyse en intention de traiter). L'expression « sortie d'essai » devrait être bannie du vocabulaire de l'essai thérapeutique !



D'autres catégories de patients documentent le devenir de la population incluse au cours du déroulement de l'essai.

Le nombre **d'arrêts de traitement prématurés** représente le nombre de patients qui ne sont pas allés au bout du traitement prévu par le protocole. Les raisons d'arrêt prématuré permettront d'identifier s'il s'agit d'un problème de faisabilité (traitement trop lourd à mettre en œuvre, difficile à suivre par le patient, etc.), de tolérance ou d'efficacité (arrêt des traitements pour inefficacité ou aggravation de la maladie, voir décès).

Le nombre de **patients traités uniquement avec le traitement alloué**, c'est-à-dire chez lesquels il n'y a pas eu d'interruption du traitement ou de recours à une autre thérapeutique, permet d'apprécier le contraste existant entre les deux groupes en terme de traitement.

Dans les essais contre placebo, c'est le nombre de patients **ayant reçu un traitement actif** qui témoigne d'une éventuelle atténuation du contraste entre les groupes. Dans le groupe placebo, ce nombre est celui des patients qui ont reçu un traitement concomitant actif, tandis que dans le groupe traité il s'agit du nombre de patients recevant soit le traitement étudié soit un traitement concomitant actif. Les patients ayant arrêté prématurément le traitement étudié sans recevoir d'autre traitement actif ne sont pas comptés.

Le nombre de patients **traités à la fin du suivi** est informatif dans les essais le longue durée, comme les essais de prévention (par exemple un essai de morbi-mortalité avec un anti-hypertenseur) où il peut y avoir une forte proportion de patients prenant un traitement actif en fin d'essai.

Ces nombres d'arrêts de traitement prématurés, de patients ayant reçu un traitement actif permettent de discuter les raisons d'un résultat négatif : les deux groupes ont reçu en même proportion un traitement actif ou de nombreux patients du groupe expérimental n'ont pas été traités de façon optimale.

Le nombre de **patients ayant terminé le suivi prévu** permet d'évaluer le recul moyen d'observation et donc d'apprécier si les résultats sont le reflet de l'effet du traitement au bout du suivi moyen ou s'ils représentent majoritairement un effet à plus court terme (cf. analyse des courbes de survie).

## B) Lecture critique

En lecture critique, la grille proposée ci-dessous apporte une aide à l'extraction ou à la reconstitution de ces effectifs.

Nombre de patients dont l'éligibilité a été évaluée (patients présélectionnés)	(1)
Nombre total de non inclusion	a+b+c
critère d'exclusion	a
refus de consentement	b
autres raisons	c
Nombre de patients inclus	(2) = (1) - (a+b+c)

RANDOMISATION			Groupe expérimental	Groupe contrôle
Patients randomisés		(1)	(1)	(1)
décès		a	a	a
perdu de vue		b	b	b
sortie d'essai (exclusion secondaire)		c	c	c
donnée manquante		d	d	d
Patients évalués		(2)=(1)-a-b-c-d	(2)=(1)-a-b-c-d	(2)=(1)-a-b-c-d
arrêt de traitement		e	e	e
prise d'un traitement « actif » hors comparaison		f	f	f
inclusion à tort		g	g	g
autres déviations au protocole		h	h	h
Population per-protocole		(3)=(2)-e-f-g-h	(3)=(2)-e-f-g-h	(3)=(2)-e-f-g-h
patients ayant terminé le suivi prévu		-	-	-
patients ayant reçu la totalité du traitement prévu		-	-	-

La recommandation « CONSORT »[9] (cf. chapitre *Lecture critique*) propose qu'un graphique de flux (« *flow chart* ») soit systématiquement présent dans les comptes rendus d'essais cliniques [8].

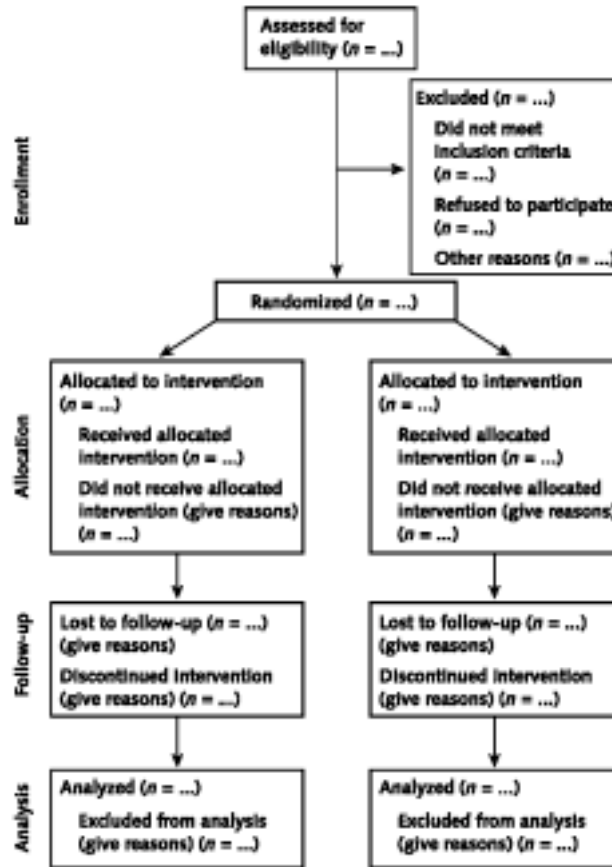


Figure 1 – Graphique de flux proposé par le groupe CONSORT (reproduit avec autorisation [9]).

EN.REFLIST