

L'analyse en intention de traiter[☆]

Intent-to-treat analysis

Hubert Roth *

Service de réanimation médicale et de nutrition parentérale, département de médecine aiguë spécialisée,
CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France

Reçu le 19 mars 2004

Disponible sur internet le 28 mai 2004

Résumé

L'analyse en intention de traiter participe à la qualité des essais contrôlés randomisés. Elle nécessite une rigueur toute particulière dans l'inclusion des patients et dans l'observance du protocole. Elle est la plus adaptée aux études d'efficacité clinique.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Intent-to-treat analysis is a sign of quality for randomized controlled trials. It needs meticulousness for patients inclusion and observance of treatment. It is the most adapted for clinical effectiveness trials.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Intention de traiter ; Analyse statistique ; Méthodologie

Keywords: Intent-to-treat; Statistical analysis; Methodology

1. Introduction

De plus en plus, les articles ou les rapports présentant les résultats d'études de recherche clinique parlent d'analyse en intention de traiter.

Nous nous proposons de définir ce qu'est une analyse en intention de traiter et pourquoi l'utiliser, puis d'examiner les deux situations qui peuvent se présenter :

- celle de l'investigateur qui veut la mettre en place ;
- celle du lecteur ou du clinicien qui veut en évaluer la validité.

2. « Analyse per protocol » et « Analyse en intention de traiter »

2.1. Définitions

- **analyse per protocol** : analyse des données en fonction du traitement effectivement reçu par le patient ;
- **analyse en intention de traiter** (*intent or intention-to-treat analysis, ITT*) : analyse des données du patient dans son groupe de randomisation, quel que soit le traitement reçu [1,2].

2.2. Choix du type d'analyse

2.2.1. L'analyse per protocol

Elle devrait être réservée aux études explicatives, c'est-à-dire qui testent l'efficacité pharmacologique d'un traitement (*efficacy*) : les patients choisis sont compliants, le traitement est toléré, effectivement administré... [3]

On évalue dans ce cas le bénéfice thérapeutique dans des conditions idéales pour le traitement testé et il existe un biais

[☆] Texte présenté au « Club de recherche clinique », congrès SFNEP, Gand, décembre 2003.

* Inserm E221, bioénergétique fondamentale et appliquée, université Joseph-Fourier, BP 53, 38041 Grenoble cedex 09, France.

Adresse e-mail : hubert.roth@ujf-grenoble.fr (H. Roth).

possible dans l'analyse avec une signification p inférieure à 0,05 mais une erreur de type I supérieure, en réalité, à 0,05.

2.2.2. L'analyse en intention de traiter

Elle est utilisée dans les études pragmatiques, qui testent l'efficacité clinique d'un traitement (*effectiveness*).

Dans ce cas, on estime les effets qui seront obtenus **en pratique courante**, chez tous les individus éligibles, quels que soient la compliance, les effets secondaires, les écarts au protocole...

Il y a un critère principal de jugement (*outcome*), cliniquement admis (survie, guérison...), recueilli à distance (étude longitudinale).

L'analyse est non biaisée (ou avec un biais négatif) **si tous les patients randomisés sont étudiés** : si p est inférieur à 0,05 alors l'erreur de type I est réellement inférieure à 0,05.

3. L'analyse en intention de traiter (ITT)

3.1. Présentation

3.1.1. Ses objectifs

- garder les groupes traités semblables, tels qu'à la randomisation ;
- diminuer au maximum les erreurs d'inclusion et les données manquantes ;
- se protéger contre la non-compliance et les écarts au protocole.

3.1.2. Ses avantages

Elle permet une analyse sans tenir compte :

- des critères d'inclusion satisfaits ou non ;
- du traitement réellement reçu ;
- des écarts au protocole ;
- de l'arrêt du traitement avant la fin du protocole.

3.1.3. Ses inconvénients

Ils vont de pair avec ses avantages. Elle est sensible :

- aux erreurs d'inclusion ;
- à la non-compliance ;
- aux écarts au protocole ;
- aux données manquantes.

3.2. L'ITT : une attitude

Plus qu'une simple analyse, l'ITT est une attitude qui conditionne toutes les étapes d'une étude de recherche clinique : conception, inclusion, suivi, analyse, publication.

Nous allons voir en quoi elle est spécifique, d'abord pour l'investigateur qui réalise l'étude, puis pour le lecteur qui évalue sa validité ou pour le clinicien qui évalue son utilité dans sa pratique quotidienne.

3.2.1. Point de vue de l'investigateur

3.2.1.1. *La conception*. Trois points sont à définir dès la conception :

- l'objectif principal (ex : améliorer la survie) ;

- le critère principal de jugement, qui sera une donnée obligatoire (ex : décès = Oui/Non) ;
- les critères d'inclusion/exclusion permettant une sortie en cours d'étude.

3.2.1.2. L'inclusion.

- tous les patients éligibles doivent être inclus ;
- la randomisation doit être réalisée le plus près possible du début du traitement ;
- il faut remobiliser les investigateurs à chaque inclusion ;
- il faut avertir le centre de traitement des données ou l'ARC dès l'inclusion.

3.2.1.3. Le suivi.

- il faut remobiliser les investigateurs à chaque visite et insister sur l'importance de la compliance ;
- tous les patients randomisés sont suivis jusqu'à la fin, si possible en temps réel (visites régulières, téléphone, courriels...) ;
- il faut tout faire pour obtenir le critère principal de jugement ;
- il n'y a pas de sortie d'étude (*drop-out*) mais des patients inactifs temporairement, sauf cas bien définis (décès, transplantation...) ou **retrait formel du consentement à être suivi** : les données doivent donc être recueillies jusqu'à la fin de la durée de suivi prévue ;
- on favorisera toujours le retour dans l'étude (reprise du suivi, voire remise en route du traitement).

3.2.1.4. *L'analyse*. Tous les patients randomisés doivent être analysés dans leur groupe de randomisation.

Lorsqu'on est tenté par le retrait d'un patient de l'analyse, il faut toujours se poser la question :

« *que ferais-je s'il était dans l'autre groupe ?* »

ex : étude d'un traitement médical (M) vs un traitement chirurgical (X) :

- un patient randomisé dans le groupe X décède avant l'intervention : que décider ? ;
- « *que ferais-je s'il était dans le groupe M ?* » : il serait sans doute considéré comme un échec du groupe M ;
- donc il faut l'analyser dans le groupe X pour ne pas entraîner de biais favorable au traitement chirurgical

Cet exemple montre également l'intérêt de randomiser le plus près possible de la mise en route du traitement pour éviter ce genre de problème.

Par rapport à l'analyse *per protocol*, la puissance de l'analyse en ITT est plus grande si :

- l'effet pharmacologique est long à apparaître ;
- le traitement arrête l'évolution de la maladie ;
- il y a une progression exponentielle de la maladie dans le groupe contrôle.

3.2.1.5. *La publication*. La dernière étape de l'étude est la publication des résultats. Le groupe CONSORT a émis des recommandations de bonnes pratiques, révisées en 2001 [4], qui permettent de rédiger un article respectant les critères d'une bonne analyse en ITT.

Il est notamment important, dès le début de l'étude, de relever les effectifs de patients dans chaque étape menant à l'inclusion : dossiers consultés, dossiers retenus, patients incluables, patients consentants, patients randomisés...

Et il faut tout dire des difficultés rencontrées — problèmes de randomisation, inclusions à tort, écarts au protocole, données manquantes, sujets perdus de vue — et des solutions apportées.

3.2.2. Point de vue du relecteur et du clinicien

3.2.2.1. *L'enquête de Hollis et Campbell*[5]. En 1999, une enquête de Hollis et Campbell publiée dans le *British Medical Journal* a étudié 249 essais cliniques rapportés dans quatre grandes revues médicales pendant l'année 1997 (*British Medical Journal, Journal of the American Medical Association, New England Journal of Medicine, Lancet*) :

- 119 essais (48 %) étaient déclarés en ITT ;
- parmi ceux-ci, 13 % présentaient un nombre de sujets analysés inférieur au nombre de sujets randomisés ;
- dans trois quart des essais, le critère principal de jugement manquait parfois (pour plus de 10 % des patients dans 1/4 des essais), avec comme attitude : l'exclusion du sujet de l'analyse dans 45 % des essais, la censure au dernier suivi dans 33 %, l'estimation du critère dans 17 % ;
- il y avait des erreurs d'inclusion dans 21 % des essais, avec comme attitude : l'exclusion de l'analyse dans 16 % des essais, l'analyse en ITT dans 5 %.

3.2.2.2. Comment reconnaître une fausse analyse en ITT ?

Voici quelques indices permettant d'estimer qu'une analyse n'a pas vraiment été effectuée en ITT :

- l'exclusion de sujets non traités (peut-être due à une randomisation trop précoce ?) : tous les sujets sont à inclure sauf s'il y a une absence prouvée de biais ;
- l'exclusion de sujets non-compliants : or la non-compliance peut être due au traitement et se retrouvera donc en pratique courante ;
- l'exclusion de sujets inclus à tort : mais il y en aura aussi en pratique courante ;
- l'exclusion en cas d'absence du critère de jugement.

4. Conclusion

4.1. D'un point de vue statistique

L'analyse en ITT paraît plus licite que l'analyse *per protocol* dans les études d'efficacité clinique car plus conservatrice : on est plus attentif à l'erreur de type I afin de ne pas conclure à tort à une meilleure efficacité du nouveau traitement.

De ce fait, elle tend à réduire la différence entre les deux traitements, induisant un risque de biais négatif.

Toutefois, dans une étude bien conçue et qui respecte les critères de recrutement et de suivi décrits précédemment, la différence entre ces deux types d'analyse est minimisée.

4.2. D'un point de vue clinique

L'analyse en ITT nécessite une conception et un suivi en ITT, surveillant notamment la compliance au traitement et le recueil soigné des données de suivi, en particulier du critère principal de jugement.

Il ne faut pas oublier que dans ce type d'étude, le but est d'essayer de prévoir une situation de pratique courante où l'on retrouvera les mêmes problèmes : prescription à tort, non compliance...

C'est pourquoi **tous les patients randomisés doivent être analysés** pour permettre une évaluation objective de ce qu'apporterait la mise en place de ce traitement.

Références

- [1] Ellenberg JH. Intent-to-treat Analysis versus As-treated Analysis. *Drug Information Journal* 1996;30:535–44.
- [2] Begg CB. Ruminations on the Intent-to-Treat Principle. *Controlled Clinical Trials* 2000;21:241–3.
- [3] Lachin JM. Statistical Considerations in the Intent-to-Treat Principle. *Controlled Clinical Trials* 2000;21:167–89.
- [4] The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191–4.
- [5] Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999;319:670–4.