

Analyse en intention de traiter modifiée

P. Chevalier

Nous avons déjà publié dans la revue *Minerva* une rubrique consacrée à l'analyse en intention de traiter¹. Une analyse en intention de traiter (ITT) consiste à analyser les résultats des patients dans leur groupe de randomisation initiale, quel que soit le traitement qu'ils aient réellement reçu et quelle que soit leur évolution par rapport à l'étude. Elle est différente d'une analyse par protocole qui exclut de l'examen les résultats pour tous les patients qui n'ont pas répondu strictement aux critères stipulés dans le protocole. Une analyse en ITT est, sauf exception, préférable parce qu'elle maintient la comparaison de base établie par la randomisation et qu'elle estime mieux ce qui se produit « dans la réalité de tous les jours », sur le terrain où le traitement sera utilisé. Pour éviter un biais d'attrition, cette analyse en ITT doit être associée, comme nous l'expliquons¹ à un remplacement des données manquantes².

Dans une RCT évaluant l'intérêt de la metformine dans le diabète de grossesse³, précédemment analysée dans *Minerva*⁴, les auteurs utilisent une analyse en ITT modifiée, c'est-à-dire qu'ils excluent de l'analyse un certain nombre de femmes pour lesquelles ils notent que « les données ne sont pas disponibles après randomisation ». Est-ce le seul motif de recourir à une analyse en ITT modifiée et ce procédé est-il correct d'une part, et, de l'autre, fréquent ? Une synthèse méthodique récente⁵ évalue le recours à une analyse en ITT modifiée (ITTM) dans les RCTs répertoriées dans de nombreuses bases de données depuis leur création jusqu'en décembre 2006.

Modifications possibles

Les modifications apportées dans les études à une analyse en intention de traiter stricte et cataloguées d'intention de traiter modifiée sont nombreuses. Elles concernent le traitement (patients ayant reçu au moins une (ou six !) dose(s) des médicaments étudiés), l'évaluation initiale (inclusion des patients avec une évaluation initiale), le critère d'entrée cible (exclusion post randomisation de patients qui n'auraient pas dû être inclus parce que ne répondant pas aux critères spécifiques ou au diagnostic d'entrée, c.à.d. avec violation de l'éligibilité), une évaluation après l'évaluation initiale (inclusion de patients ayant au moins 1 deuxième évaluation), le suivi (non inclusion des patients ne se présentant pas aux visites de suivi). Les auteurs de cette synthèse soulignent que le recours à une analyse en ITTM s'accroît avec le temps et que les modifications sont souvent multiples : 40% doubles, 14% triples, 1% quintuples. La plus fréquente concerne le traitement et elle s'accompagne dans 70% des cas d'une autre modification.

Les inconvénients

Les auteurs estiment que cette appellation ITTM peut être fort trompeuse. Si elle concerne des patients exclus pour données manquantes, elle montre en fait l'incapacité des auteurs à gérer ces données manquantes. Nous savons que des techniques sont proposées à cet effet, indispensables en complément d'une analyse en ITT pour éviter un biais d'attrition⁶. Le problème est qu'il s'agit de données manquantes de différents types (évaluation post initiale, donnée de résultat final manquante, arrêt de suivi) souvent sans description précise et fréquemment avec d'autres modifications de l'ITT. Si elle concerne une dé-

viation du protocole, elle peut porter sur une non initiation du traitement ou une absence de prise du traitement complet, une violation d'éligibilité, des décès ou la survenue d'un cas du critère de jugement avant la prise du médicament. Ces déviations de protocole sont également souvent associées entre elles et pour ces patients exclus, les résultats pour les critères de jugement ne sont pas mentionnés. Si la fréquence et les raisons d'exclusion diffèrent selon les bras d'étude, la randomisation peut être faussée puisque cette sélection post-hoc s'effectue sur des critères observés après randomisation ; les patients dont les résultats sont analysés ne correspondent plus à la population identifiée avant la randomisation et les propriétés de la randomisation ne s'appliquent donc plus à la sous-population sélectionnée².

De manière générale, l'exclusion de participants n'est pas compatible avec une analyse en intention de traiter. L'inclusion dans des méta-analyses d'études pratiquant des ITTM, même avec une faible proportion d'exclusions, peut fausser le résultat de la méta-analyse, dans un sens comme dans l'autre.

Références

1. Chevalier P. Analyse en intention de traiter. *MinervaF* 2010;9(2):28.
2. Cucherat M. Le contrôle du biais d'attrition : analyse en intention de traiter et remplacement des données manquantes. www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/ITT%20remplacement%20donnee%20manquante.htm (consulté le 7 octobre 2010).
3. Rowan JA, Hague WM, Cao W, et al; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
4. Van Pottelbergh I, Poelman T. Metformine pour le diabète de grossesse ? *MinervaF* 2009;8(7):92-3.
5. Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2010;340:c2697.
6. Chevalier P. LOCF ou pas LOCF ? Quand les données manquent... *MinervaF* 2008;7(8):128.