

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comprendre le principe d'une analyse intermédiaire et les conditions d'arrêt précoce d'une étude



T. PEZEL
Service de Cardiologie,
CHU Lariboisière, PARIS;
Unité Inserm-UMR 942, PARIS.

Les analyses intermédiaires sont de plus en plus fréquentes dans les grands essais cliniques, notamment en cas de suivi important. En effet, l'enjeu d'une analyse intermédiaire est de pouvoir arrêter une étude plus tôt que prévu en fonction de certaines conditions précises, comme par exemple une grande efficacité ou, au contraire, une toxicité élevée. L'enjeu d'arrêter un essai clinique précocement est capital, tant sur le plan de la pertinence clinique des données que des retombées financières du projet. Il est donc important pour nous de comprendre le fonctionnement et le rôle de cet incroyable outil qui peut permettre de gagner des mois, voire des années, sur le développement d'une nouvelle molécule, tout en permettant une économie substantielle sur le budget de l'étude.

■ Définition

Une **analyse intermédiaire** correspond au fait de réaliser une mesure du critère de jugement principal et de la tolérance de la nouvelle intervention avant la fin prévue de l'étude. Ainsi, les auteurs réalisent l'**analyse des résultats sur des données partielles pendant le déroulement de l'étude** (exemple : pour une étude avec un suivi prévu de 5 ans, les auteurs peuvent prévoir deux analyses intermédiaires : une première à 2 ans et l'autre à 4 ans de suivi).

■ Principe de l'analyse intermédiaire pour arrêter l'étude

L'unique intérêt d'une analyse intermédiaire est de **pouvoir arrêter l'étude précocement**. Ainsi, en pratique, cela signifie que le résultat d'une analyse

intermédiaire ne peut déboucher que sur deux conclusions possibles : arrêter l'étude précocement ou continuer l'étude et assurer le maintien du double aveugle pour la poursuite de l'étude. En effet, cette analyse est réalisée par un **comité d'experts indépendants** qui ne doit avoir aucun lien avec l'étude. Ce comité reçoit alors les résultats (par-

tiels) de l'analyse intermédiaire qu'il compare avec les conditions d'arrêt de l'étude définies *a priori* par les auteurs (**encadré 1**). Ainsi, en l'absence de l'une des conditions d'arrêt de l'étude, le comité conclut à la poursuite de l'étude en donnant un ordre de poursuite d'étude aux investigateurs, mais sans levée du double aveugle.

- **Arrêt pour efficacité** : détecter au plus tôt le bénéfice du traitement afin d'éviter de traiter des patients par un placebo ou une thérapeutique donnée alors que les données intermédiaires sont suffisantes pour conclure à l'efficacité du traitement étudié.
- **Arrêt pour toxicité** : détecter au plus tôt un éventuel effet délétère du traitement afin de limiter le nombre de patients exposés au risque.
- **Arrêt pour futilité** : arrêter une étude dont on peut prédire avec une certitude raisonnable qu'elle ne pourra pas aboutir (vérifier le taux d'inclusion : pas assez de patients recrutés...).
- **Arrêt pour défaut de validité méthodologique** : vérifier le taux d'écart par rapport au protocole risquant de créer de nombreux biais, et donc de nuire à la validité interne de l'étude.
- **Arrêt pour défaut de validité externe** : détecter au plus tôt une différence importante entre les caractéristiques de la population étudiée (tableau 1) et celles de la population cible à laquelle on souhaite appliquer les résultats en pratique.

Encadré 1 : Conditions d'arrêt d'une étude à partir d'une analyse intermédiaire.

Conditions d'utilisation d'une analyse intermédiaire

L'utilisation d'une analyse intermédiaire est un outil puissant en méthodologie mais il est nécessaire de respecter certaines conditions avant de pouvoir l'utiliser :

– toute analyse intermédiaire **doit être prévue a priori par les auteurs** et précisée **dans le protocole** de l'étude avant de commencer l'étude. Ainsi, une fois que

l'étude est commencée, les auteurs ne peuvent pas organiser d'analyse intermédiaire comme ils le souhaitent mais doivent suivre le planning validé *a priori* dans le protocole de l'étude ;

– toute analyse intermédiaire doit s'accompagner d'une technique d'ajustement du risque alpha afin d'éviter ce que l'on appelle l'inflation du risque alpha (**encadré 2**). Or, il est important de garder en tête que l'ajustement du risque alpha (le diminuer) entraîne toujours

une augmentation du nombre de sujets nécessaires (NSN).

En résumé, l'utilisation d'analyse intermédiaire constitue un outil très utile mais cela a un coût : augmenter le NSN et donc augmenter le coût de l'étude !

Conclusion

L'analyse intermédiaire est **un outil puissant en méthodologie** d'étude clinique car elle donne la possibilité d'arrêter une étude précocement et de conclure dessus. Ainsi, le gain de temps pour les patients, et d'argent pour le promoteur, peut être considérable. Cependant, comme toutes les bonnes choses en méthodologie, il y a un prix à payer, notamment avec un nombre de patients nécessaires plus élevé et des conditions d'application à respecter.

● Étape 1 : Comprendre le risque d'inflation du risque alpha :

- lorsqu'on réalise plusieurs mesures d'un critère de jugement, il existe un risque d'inflation du risque alpha, également appelé "biais des comparaisons multiples" ;
- ainsi, en cas d'analyse intermédiaire, on risque de mesurer le même critère à plusieurs temps différents chez un même patient. En effet, **la multiplication des tests conduirait à un risque de tests significatifs à tort du seul fait du hasard** (1 test sur 20 faussement significatif si $\alpha = 5\%$) ;
- afin de limiter ce risque d'inflation du risque alpha il est possible d'ajuster le risque alpha, **en le réduisant volontairement a priori dans le calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)**.

● Étape 2 : Technique d'ajustement du risque alpha de type Bonferroni :

- il existe différentes techniques d'ajustement du risque alpha, mais la plus communément employée est celle de Bonferroni ;
- le principe est simple : les auteurs calculent, *a priori*, un risque alpha ajusté selon la formule suivante :

$$\alpha \text{ ajusté} = \frac{5\%}{\text{Nombre de mesures prévues}}$$

- enfin, il est important de se rappeler que **plus on ajuste ce risque alpha** (autrement dit, plus on le diminue) **et plus le NSN augmente** (car on diminue la marge d'erreur tolérée).

Encadré 2 : Principe de la technique d'ajustement du risque alpha.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D *et al.* for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010;340:C332.
- PEZEL T. *Réussite à la lecture critique d'article scientifique*. Paris, éd. Estem-Vuibert. 2018 ; 4^e édition.