

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **04 novembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Mikail NOURREDINE**

Titre de la thèse : Défis méthodologiques dans les comparaisons indirectes des traitements : groupe contrôle externe et méta-analyse en réseau dose réponse

Résumé



Dans un contexte d'élargissement des options thérapeutiques, de repositionnement des médicaments et de sub-classification de pathologies, les essais cliniques randomisés montrent leurs limites. Il devient en effet irréaliste de mener un ECR pour chaque combinaison possible de traitements et pour l'ensemble des populations cibles. Le coût, la complexité logistique et la durée de ces études rendent difficile une évaluation exhaustive de toutes les stratégies thérapeutiques envisageables. Les comparaisons indirectes, qui consistent à évaluer des traitements n'ayant pas été directement comparés dans un même essai, apparaissent comme une alternative méthodologique pertinente pour estimer l'efficacité des interventions. Parmi ces approches, on distingue notamment les essais monobras à groupe contrôle externe et les méta-analyses en réseau. La première partie de cette thèse est consacrée aux essais monobras à groupe contrôle externe. Elle en présente le cadre théorique, puis s'intéresse à un enjeu méthodologique majeur : l'utilisation croissante de critères de jugement « proxy » dans les données externes issues des soins courants. Par exemple, la réponse clinique est recueillie dans le soin courant pour le groupe contrôle externe, à la place de la réponse tumorale selon les critères RECIST dans le groupe expérimental. Ce décalage est conceptualisé comme une erreur de mesure, pour laquelle nous évaluons son impact sur l'estimation de l'effet traitement et proposons une méthode de correction spécifique, évaluée par simulations et un exemple appliqué. La deuxième partie s'attache à étudier, via des simulations, l'impact du faible échantillon, fréquente dans ce type d'étude, ainsi que les conséquences d'une mauvaise spécification des modèles statistiques utilisés. La troisième partie traite des comparaisons indirectes ancrées à travers le cadre des méta-analyses en réseau. Après avoir rappelé les hypothèses fondamentales et les méthodes d'estimation classiques, nous nous concentrons sur les méta-analyses en réseau avec modélisation dose-effet. Nous y proposons une adaptation d'une approche flexible fondée sur l'utilisation de splines cubiques restreintes, particulièrement adaptée aux critères de jugement

continus en psychiatrie, où les échelles de mesure doivent être harmonisées pour permettre des comparaisons valides.

Mots-clés : comparaisons indirectes, monobras, erreurs de mesure, groupe contrôle externe, méta-analyse en réseau, dose réponse,