

EPIDEMIOLOGIE ETIOLOGIQUE:

Essais randomisés contrôlés

Emilien Jeannot, Msc, MPH, PhD cand.

ISG, Faculté de Médecine. Genève

Centre du jeux excessif, CHUV

Objectifs du cours

- ▶ Comprendre le déroulement et l'objectif des essais contrôlé randomisé.
- ▶ Comprendre l'importance des essais contrôlé randomisé dans la recherche et l'evidence based.
- ▶ Comprendre les motions d'analyse per protocol et intention to treat
- ▶ Savoir utiliser les résultats des essais contrôlé randomisé pour sa pratique

Classification des études

- ◉ Décrire : épidémiologie **descriptive**:
Fréquence des problèmes de santé dans une population
et leur répartition dans le temps et l'espace.
- ◉ Comprendre : épidémiologie **analytique/étiologique**:
Identifier des facteurs de risque / protecteur.
- ◉ Évaluer : épidémiologie **évaluative** ou **d'intervention**:
Efficacité, efficacité (coût).

Principe et déroulement

Un essai randomisé contrôlé (Randomised Control Trial) est une étude **expérimentale** dans laquelle:

- ▶ Les chercheurs répartissent de manière **aléatoire** les sujets (individus ou groupes, par ex. classes, cliniques, terrains de jeux) en 2 (ou plusieurs) groupes:
 - ▶ Un groupe reçoit le traitement investigué;
 - ▶ L'autre groupe reçoit le placebo (groupe contrôle).
- ▶ La mesure de l'outcome est effectuée dans les 2 groupes.
- ▶ Les 2 groupes sont comparés.

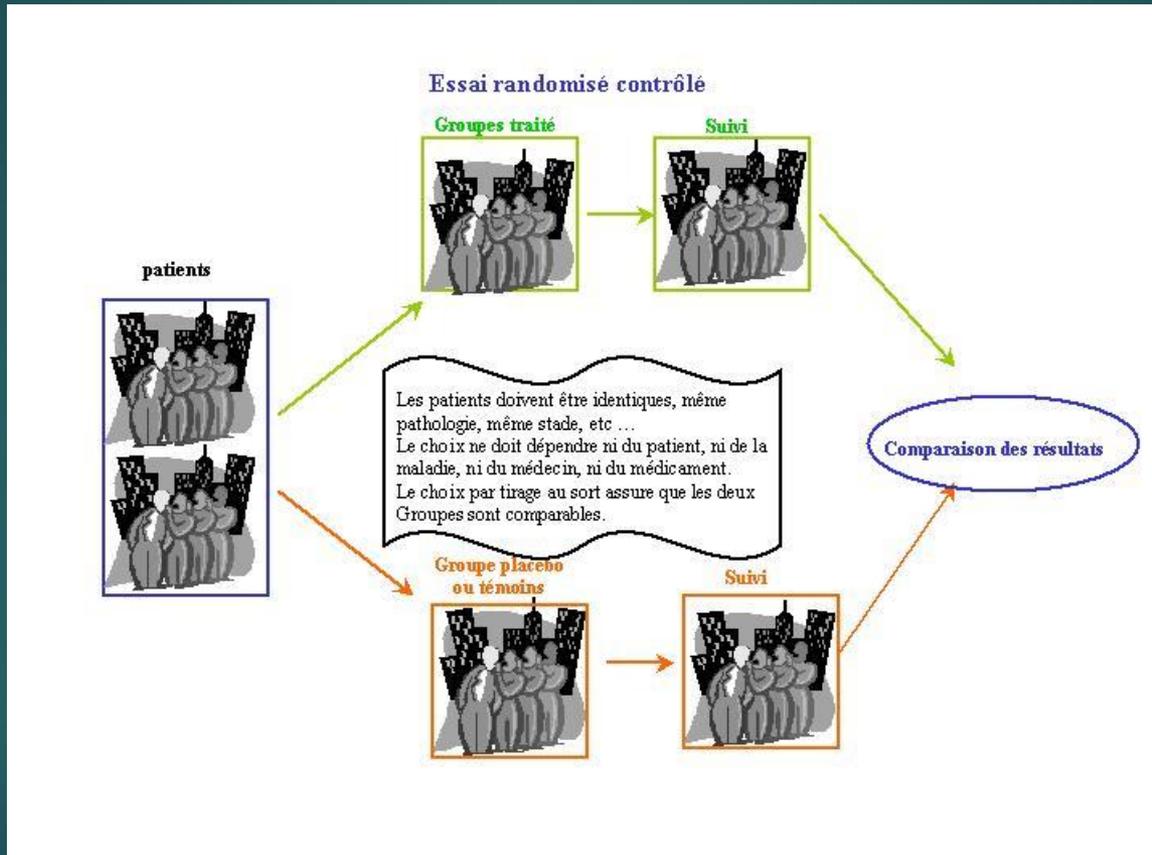
Pourquoi les essais thérapeutiques

- ▶ Seul moyen d'obtenir des preuves fiables de l'efficacité d'un traitement.
- ▶ Preuve qu'un traitement **permet d'atteindre l'objectif thérapeutique** pour lequel il est prescrit.

Justification des essais cliniques

- ▶ L'évaluation thérapeutique a pour objectif d'apporter la preuve scientifique de l'efficacité clinique des traitements.
- ▶ But : adopter les traitements:
 - ▶ sur la base de faits avérés
 - ▶ et non pas sur des raisonnements théoriques basés sur leur mécanisme d'action.
- ▶ Confrontation à la réalité des hypothèses thérapeutiques.

Principe et déroulement



Essai comparatif



Critère de jugement:
mortalité à 5 ans

Pas de
traitement/
placebo
ou gold
standard



12%

Traitement
étudié



10%

Différence = effet du
traitement

Biais

- ▶ La différence entre les groupes est due à un autre facteur que le traitement:

Groupe traité

10%

Patients peu hypertendus

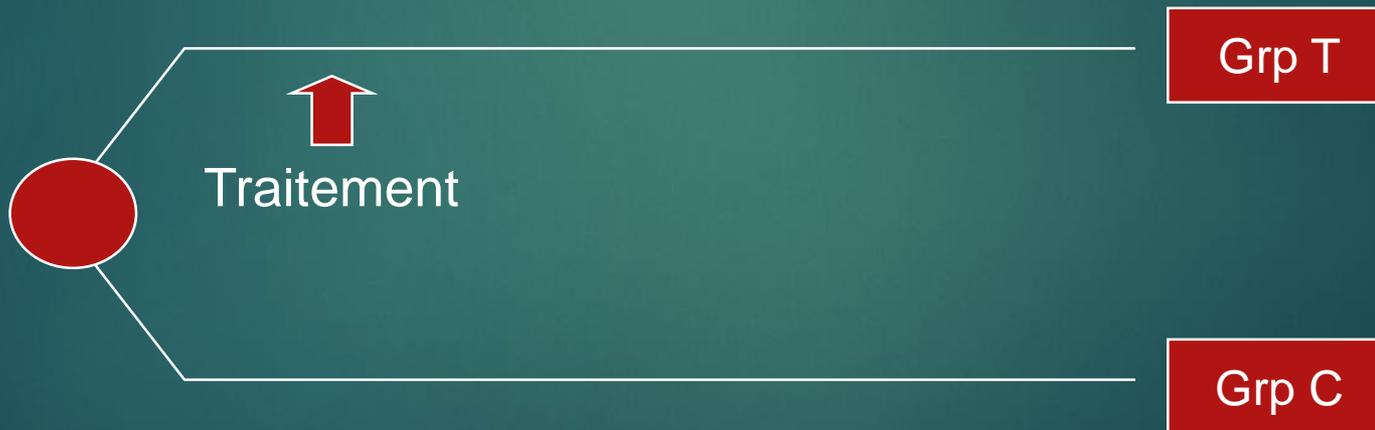
Groupe contrôle

12%

Patients sévèrement hypertendus

Groupes comparables

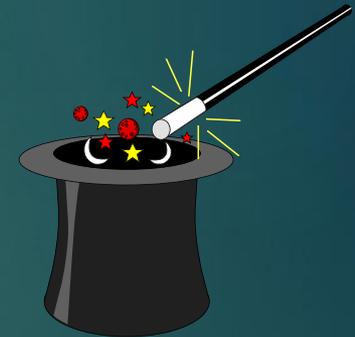
- ▶ Groupes identiques:
 - ▶ même type de patients
 - ▶ même stade de la maladie, etc.
 - ▶ qui ne diffèrent que par le traitement appliqué.
- ▶ Ainsi, si, à la fin, il existe une différence, celle-ci ne sera due qu'au traitement.



Constitution des groupes

- ▶ La répartition ne doit dépendre:
 - ▶ ni du patient;
 - ▶ ni de la maladie;
 - ▶ ni du médecin;
 - ▶ ni du médicament.

- ▶ Par tirage au sort:
 - ▶ allocation aléatoire, **randomisation**;
 - ▶ assure, qu'en moyenne, les deux groupes seront strictement comparables.

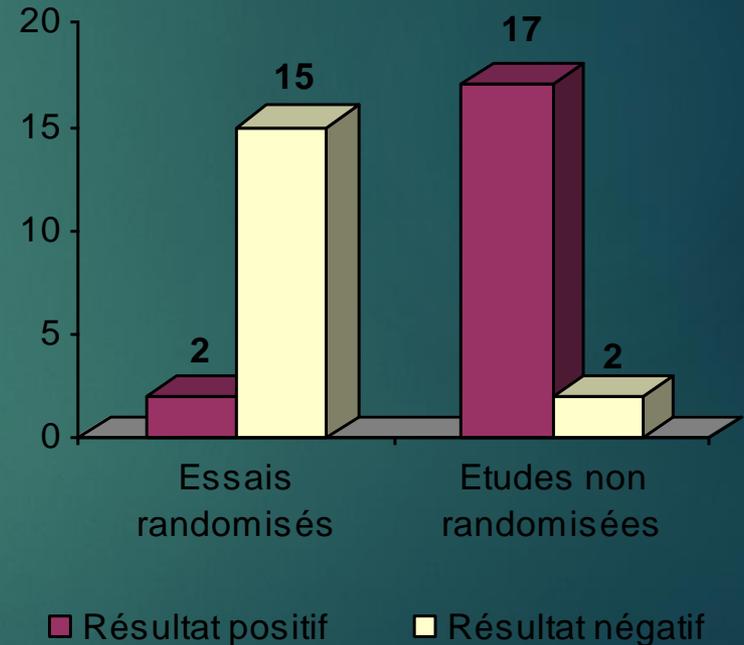


Mauvais groupes contrôles

- ▶ Contrôles historiques:
 - ▶ par exemple, patients traités l'année dernière;
 - ▶ ces patients ne sont pas comparables à ceux traités actuellement.
- ▶ Contrôle géographique:
 - ▶ patients d'un autre service.

Importance de la randomisation

- ▶ Hypertension
- ▶ Études non randomisées :
17 études positives sur 19
(89%)
- ▶ Essais randomisés: 2 positifs
parmi 17 (12%)



Maintien de la comparabilité



- ▶ Les deux groupes doivent:
 - ▶ être suivis de la même façon;
 - ▶ être évalués de façon objective;
 - ▶ double aveugle et placebo;
 - ▶ pas de perdus de vue.

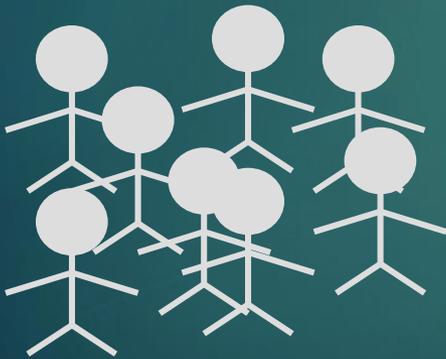
Double insu - simple insu - ouvert

- ▶ Double insu:
 - ▶ ni l'investigateur, ni le patient ne connaît la nature réelle du traitement;
 - ▶ évaluation du critère de jugement en aveugle;
 - ▶ double aveugle.
- ▶ Simple insu
 - ▶ l'investigateur connaît le traitement, pas le patient;
 - ▶ simple aveugle.
- ▶ Ouvert
 - ▶ le traitement est connu de tous
 - ▶ p.e. : chirurgie vs traitement médicamenteux

Double insu



En ouvert ou en simple insu, il est possible d'identifier les patients du **groupe traité** avec le traitement étudié et ceux du **groupe contrôle**.



En double insu, les patients ne peuvent se distinguer en fonction de leur appartenance à un groupe ou un autre.

Analyse en intention de traiter

- ▶ Tous les patients sont analysés dans le groupe où ils ont été randomisé:
 - ▶ qu'ils aient ou non reçu le traitement de l'étude;
 - ▶ quelle que soit la nature du traitement reçu.
- ▶ Deux intérêts:
 - ▶ être représentatif de la réalité;
 - ▶ éviter les biais.
- ▶ Analyse per-protocole:
 - ▶ ne porte que sur les patients qui ont été traités comme le prévoyait le protocole;
 - ▶ risque de biais +++.

Les différents biais - récapitulatif

- ▶ Biais de sélection:
 - ▶ différence dans le pronostic de base des patients.
- ▶ Biais de réalisation:
 - ▶ différence dans le suivi et les soins appliqués aux patients .
- ▶ Biais d'évaluation (de mesure):
 - ▶ différence dans l'évaluation du critère de jugement.
- ▶ Biais d'attrition:
 - ▶ différence au niveau des "sorties" d'étude.

Exemple de RCT (médicament)

Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial

Richard J Derman, Bhalchandra S Kodkany, Shivaprasad S Goudar, Stacie E Geller, Vijaya A Naik, M B Bellad, Shobhana S Patted, Ashlesha Patel, Stanley A Edlavitch, Tyler Hartwell, Hrishikesh Chakraborty, Nancy Moss

Summary

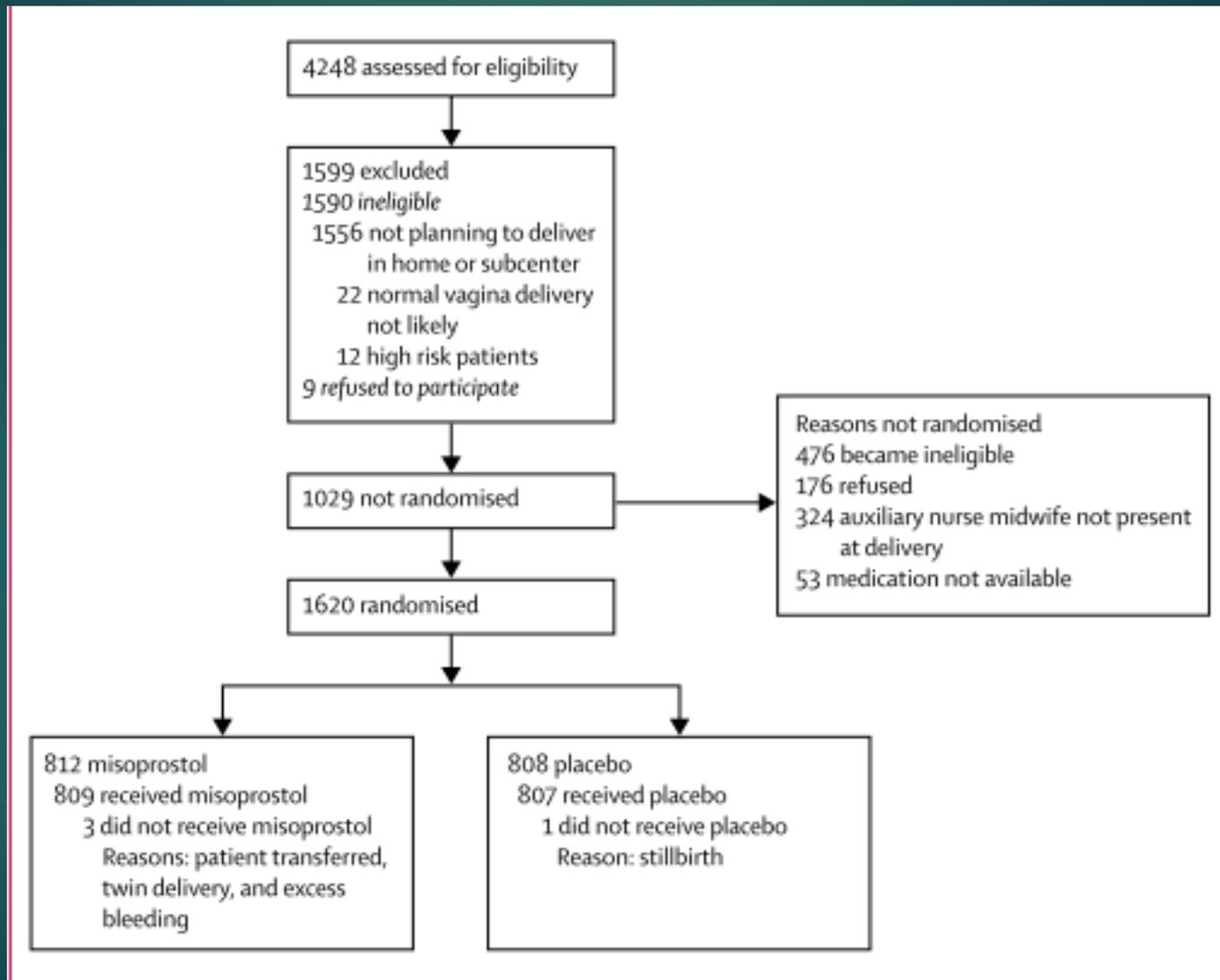
Background Postpartum haemorrhage is a major cause of maternal mortality in the developing world. Although effective methods for prevention and treatment of such haemorrhage exist—such as the uterotonic drug oxytocin—most are not feasible in resource-poor settings where many births occur at home. We aimed to investigate whether oral misoprostol, a potential alternative to oxytocin, could prevent postpartum haemorrhage in a community home-birth setting.

Methods In a placebo-controlled trial undertaken between September, 2002, and December, 2005, 1620 women in rural India were randomised to receive oral misoprostol (n=812) or placebo (n=808) after delivery. 25 auxiliary nurse midwives undertook the deliveries, administered the study drug, and measured blood loss. The primary outcome was the incidence of acute postpartum haemorrhage (defined as ≥ 500 mL bleeding) within 2 h of delivery. Analysis was by intention-to-treat. The trial was registered with the US clinical trials database (<http://www.clinicaltrials.gov>) as number NCT00097123.

Findings Oral misoprostol was associated with a significant reduction in the rate of acute postpartum haemorrhage (12.0% to 6.4%, $p < 0.0001$; relative risk 0.53 [95% CI 0.39–0.74]) and acute severe postpartum haemorrhage (1.2% to 0.2%, $p < 0.0001$; 0.20 [0.04–0.91]). One case of postpartum haemorrhage was prevented for every 18 women treated. Misoprostol was also associated with a decrease in mean postpartum blood loss (262.3 mL to 214.3 mL, $p < 0.0001$). Postpartum haemorrhage rates fell over time in both groups but remained significantly higher in the placebo group. Women taking misoprostol had a higher rate of transitory symptoms of chills and fever than the control.

Interpretation Oral misoprostol was associated with significant decreases in the rate of acute postpartum haemorrhage and mean blood loss. The drug's low cost, ease of administration, stability, and a positive safety profile make it a good option in resource-poor settings.

Exemple de RCT (médicament)



Exemple de RCT (médicament)

	Misoprostol (n=812)	Placebo (n=808)	Relative risk (95% CI)	p
Primary outcome				
Acute postpartum haemorrhage	52 (6.4%)	97 (12.0%)	0.53 (0.39-0.74)	<0.0001*
Secondary outcomes				
Severe postpartum haemorrhage	2 (0.2%)	10 (1.2%)	0.20 (0.04-0.91)	0.0218*
Blood loss (mL)				
1 h; mean (SD)	214.9 (79.5-145.4)	259.7 (78.3-98.2)		<0.0001*
2 h; mean (SD)	183.1 (16-95.8)	342.8 (25-319.0)		0.0397*
Total; mean (SD)	214.3 (81.1-144.6)	262.3 (80.8-203.2)		<0.0001*
Use of open-label uterotonics	3 (0.4%)	6 (0.7%)		0.3413
Required transfer	4 (0.5%)	12 (1.5%)		0.0475*
Blood transfusion	1 (0.1%)	7 (0.9%)		0.0382*
Medical procedures undertaken†	0 (0.0%)	1 (0.1%)		0.4988
Surgical interventions‡	1 (0.1%)	8 (1.0%)		0.0209*
Admitted to ICU	2 (0.2%)	2 (0.2%)		1.0000

Numbers are n (%) unless otherwise specified. *Significant p value. †Including bimanual compression of the uterus. ‡Including repair of perineal, cervical, and high vaginal lacerations, manual removal of placenta or placental fragments under anaesthesia and uterine curettage.

Table 2: Primary and secondary outcomes by treatment group

Exemple de RCT (pratique)

Does exercise training during pregnancy affect gestational age? A randomised controlled trial

R Barakat,¹ J R Stirling,¹ A Lucia²

ABSTRACT

Background: Some controversy exists over the possibility that exercise during pregnancy might increase the risk of preterm delivery.

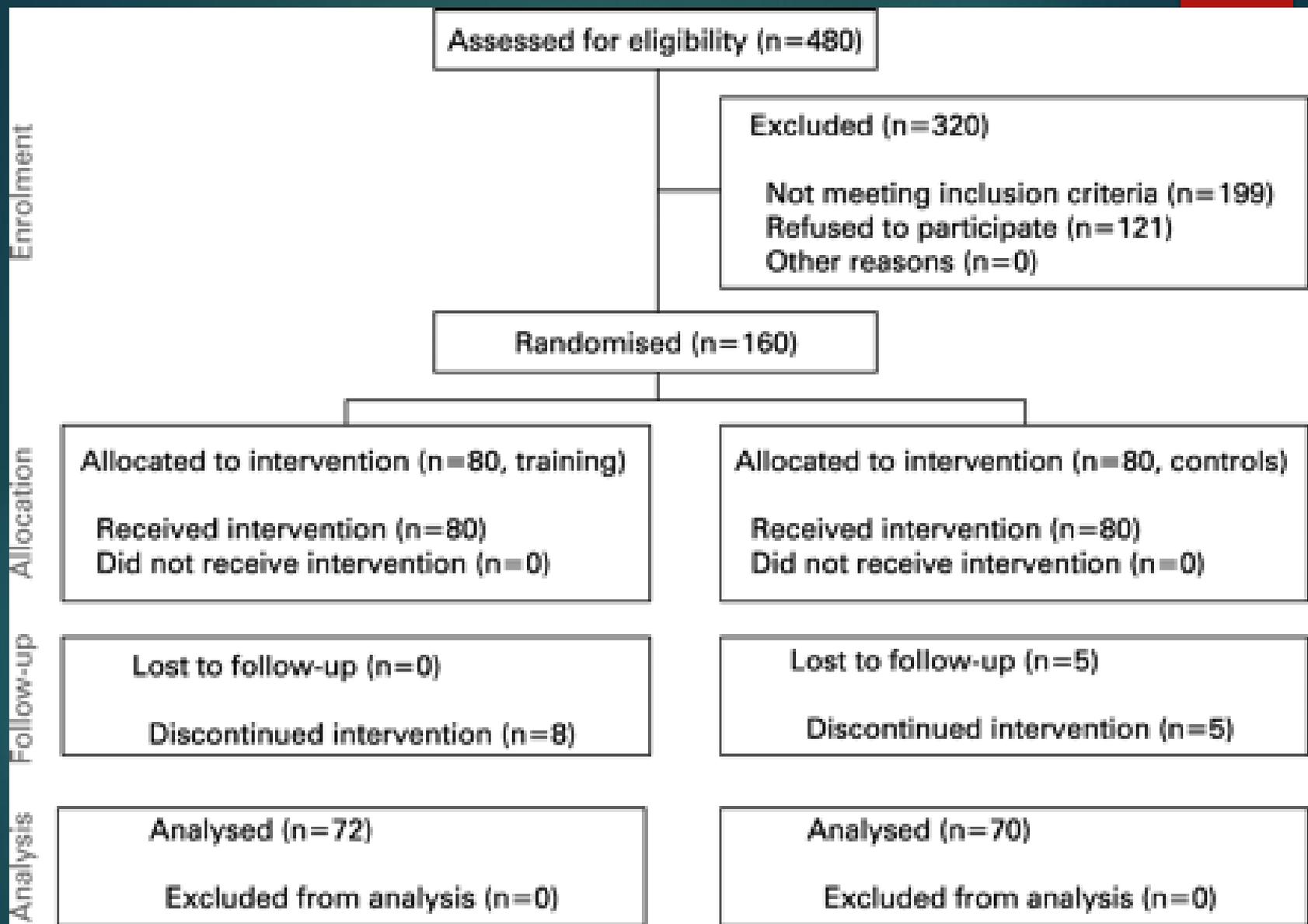
Objective: This study aimed to determine the possible *cause-effect* relationship between regular exercise performed during the second and third trimesters of pregnancy by previously sedentary, healthy gravidae and gestational age at the moment of delivery.

Methods: Caucasian (Spanish) women with singleton gestation were assigned to either a training (n = 72) or a control (n = 70) group. The supervised training programme focused mainly on very light resistance and toning exercises and included ~80 sessions (three times/week, 35 min/session from weeks 12–13 to weeks 38–39 of pregnancy).

Results: No significant differences were found ($p > 0.05$) between the groups in those maternal characteristics (age, smoking habits, number of hours standing or prior parity history) that could potentially influence gestational age. The mean gestational age did not differ ($p = 0.745$) between the training (39 weeks, 3 days (SD 1 day)) and the control group (39 weeks, 4 days (SD 1 day)).

Conclusions: Previously sedentary, healthy gravidae with singleton gestation can safely engage in moderate, supervised exercise programmes until the end of gestation as this would not affect gestational age.

second part of pregnancy, might increase the risk for preterm delivery. A potential source of controversy on this issue arises from the fact that more “active” or energy-consuming occupational professional activities that require prolonged standing (>3 h/day) and/or carrying loads >10 kg, such as in industrial work or as cleaning staff and shopkeepers, might increase the risk of preterm births and low birth weight in comparison with a more sedentary type of activity, for example in executive staff, teachers or office staff.⁹ Indeed, while the results of most studies show PA during pregnancy to be beneficial overall to the maternal–fetal unit and to prevent the occurrence of maternal disorders such as hypertension,¹⁰ there is no definitive, complete answer regarding the effect of exercise during the total duration of pregnancy on the pregnancy outcome. Relevant data from non-controlled¹¹ and controlled pilot training studies¹² (sample size ≤ 15 women) and prospective reports on large population samples suggest no *association* between PA during pregnancy and pregnancy outcome (gestational age, risk of preterm delivery, intrauterine growth) in previously physically active (and thus fit) and usually middle–high-socioeconomic class women.^{4 13–19} If anything, vigorous exercise (eg ~2000 kcal/week) could be associated with decreased risk of preterm delivery.^{17 19}



In. Does exercise training during pregnancy affect gestational age? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2008;42:674-678

	Training group (n=72)	Control group (n=70)	p Value
Gestational age at the moment of delivery (weeks, days) (mean (SEM) (95%CI))	39 weeks 4 days (1 week 1 day) (39 weeks 1 day to 39 weeks 5 days)	39 weeks 5 days (1 week 3 days) (39 weeks 1 day to 39 weeks 6 days)	0.745
% of preterm deliveries (<37 complete weeks) by the end of the study period	2.8% (n=2)	4.3% (n=3)	0.316
Apgar score at 1 min (mean (SEM) (95%CI))	8.9 (0.1) (8.7 to 9.2)	8.8 (0.1) (8.5 to 9.1)	0.137
Apgar score at 5 min (mean (SEM) (95%CI))	10.0 (0.0) (9.9 to 10.0)	9.9 (0.0) (9.9 to 10.0)	0.479

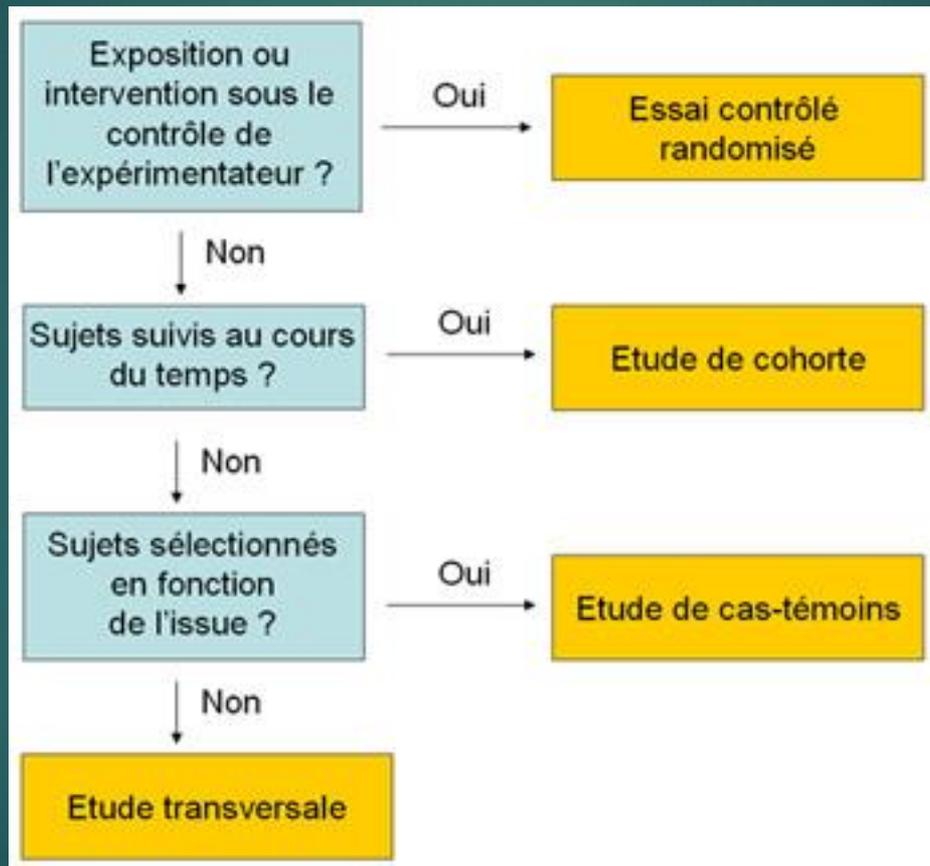
Avantages et inconvénients d'un RCT

25

Avantages	Inconvénients
Toute différence observée sera due à l'intervention et non à des facteurs de confusion potentiels	L'essai randomisé exige une population homogène où la pathologie étudiée est prédominante, voire la seule, afin de mieux tester la valeur de l'intervention
Le tirage au sort permet de rendre les 2 groupes aussi similaires que possible et de répartir les facteurs de confusion de manière équitable.	L'essai contrôlé randomisé élimine une grande quantité de patients présentant des comorbidités ou des facteurs de risques particuliers (diminution du nombre de patients considérés comme éligibles)
Haut niveau de preuve	Etude très coûteuse et très longue qui pose quelques fois des problèmes d'éthique
	Résultats pas toujours généralisable

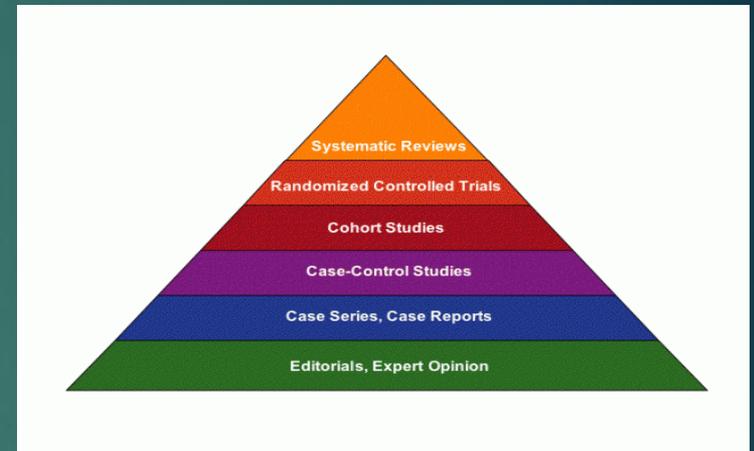
Tableau XX: Type d'étude le plus adapté selon la nature de la question posée.

	Type d'étude le plus adapté
Nature de la question:	
Prévalence	Etude transversale
Incidence	Etude de cohorte
Risque	Etude de cohorte, étude cas- témoins
Pronostic	Etude de cohorte
Etiologie, causalité	Etude de cohorte, étude cas- témoins
Intervention	Essai
Diagnostic	Etude transversale, essai clinique



Les 5 niveaux de preuves

- ▶ Niveau 1 (le plus élevé): revue systématique d'essais randomisés : méta-analyse
- ▶ Niveau 2: au moins un essai randomisé
- ▶ Niveau 3: pas d'essai randomisé, étude de cohorte, étude cas témoins...
- ▶ Niveau 4: étude d'observation dans plusieurs groupes indépendants
- ▶ Niveau 5 (le plus faible): opinion d'experts, opinion d'autorités reconnues



Hiérarchie des résultats de recherche²⁹



Merci de votre attention

