

# ESSAIS RANDOMISÉS EN CLUSTER

---

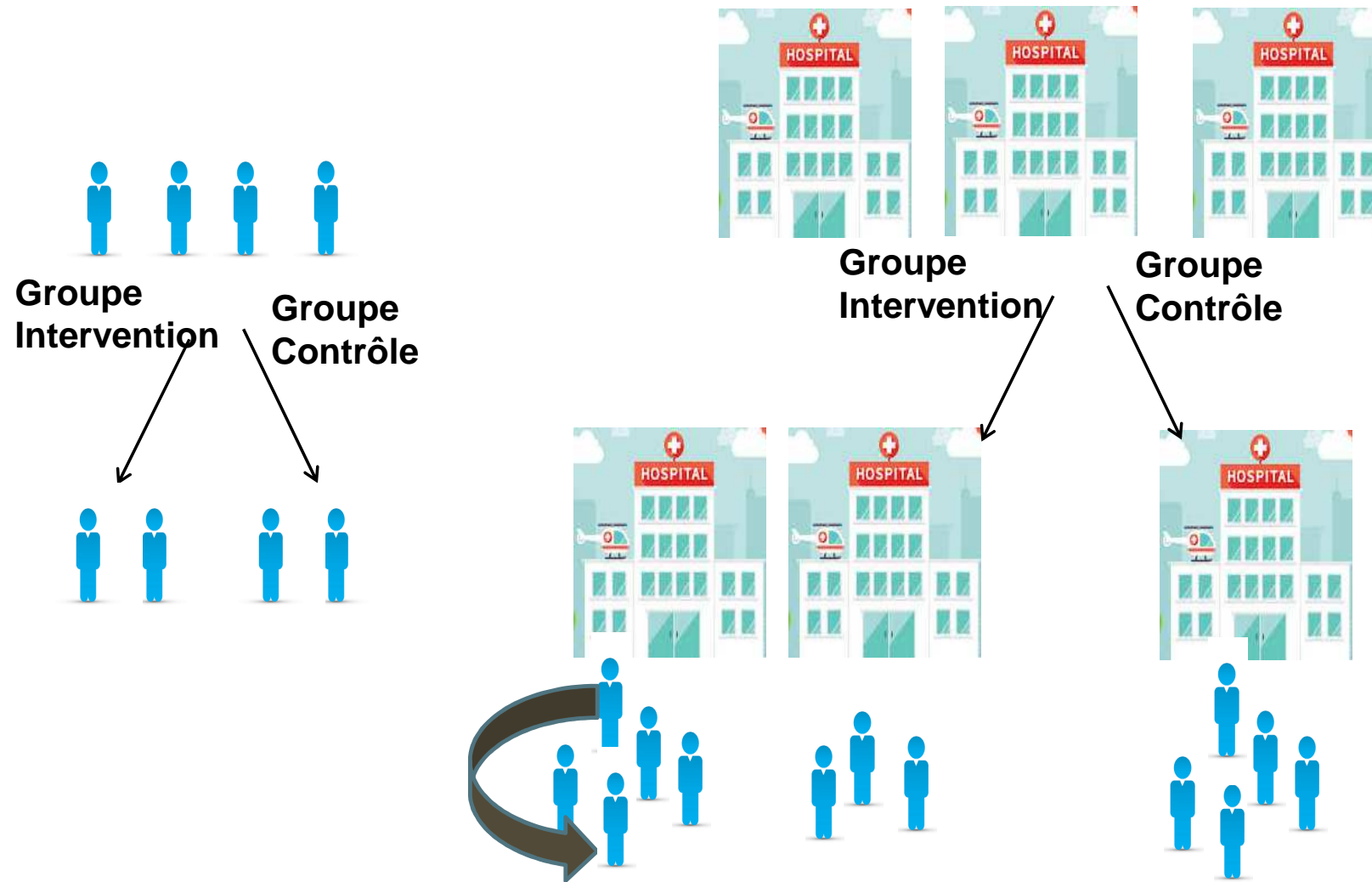
Dr Agnès Caille

[agnes.caille@univ-tours.fr](mailto:agnes.caille@univ-tours.fr)

17<sup>e</sup> Journée annuelle du réseau OncoCentre

5 décembre 2019

# Essai randomisé en cluster



# Unités de randomisation

- Hôpitaux, services médicaux, médecins
- Ecoles
- Familles
- Entreprises
- Zones géographiques (villages, régions ...)
- ...

# Des contraintes

- Nécessite plus de sujets qu'un essai à randomisation individuelle, nécessite des méthodes d'analyses statistiques adaptées
- Risque de biais
- Difficultés éthiques (consentement)
  
- L'utilisation de ce schéma doit donc être justifiée

# Pourquoi randomiser des clusters ?

## 1- L'intervention s'applique au niveau du cluster

Programmes d'éducation de masse, modification de l'environnement

### Exemple : Programme PRINTEMPS (NCT03565562)

- Objectif : évaluer l'impact de la promotion par les villes ou par les villes + MG d'un outil de e-santé (application et site web) de prévention du suicide
- Unité de randomisation : communes ou communauté de communes (n=36)
- Participants = l'ensemble des habitants de ces communes

# Pourquoi randomiser des clusters ?

## 2- Evaluation de l'effet direct et indirect d'une intervention

Etude d'agents contagieux

Exemple :

- Objectif : comparer l'ivermectine *per os* au malathion en lotion dans le traitement de la pédiculose résistante
- Unité de randomisation : familles (n=376)
- Résultat : 812 patients – 95,2% vs 85% de patients sans poux à J15

Chosidow O *et al.* N Engl J Med 2010;362:896-905.

# Pourquoi randomiser des clusters ?

## 3- Prévention d'une contamination inter-groupes

Au niveau du professionnel de santé ou entre les membres d'un cluster

Exemple : Etude FADEMELA (NCT02917473)

- Objectif : évaluer l'intérêt d'une information écrite en plus de l'information orale pour le dépistage du mélanome chez les apparentés
- Unité de randomisation : 9 centres hospitaliers
- Résultats: en cours d'analyse

# Pourquoi randomiser des clusters ?

## 4- Bénéficiaire de l'effet troupeau (« herd effect ») :

Améliorer la compliance, Interaction positive entre les membres d'un même cluster

Exemples:

Prévention du tabagisme dans les écoles

Protecteurs de hanche pour prévenir les fractures, randomisation de maisons de retraite





# Pourquoi randomiser des clusters ?

## 5- Contraintes logistiques :

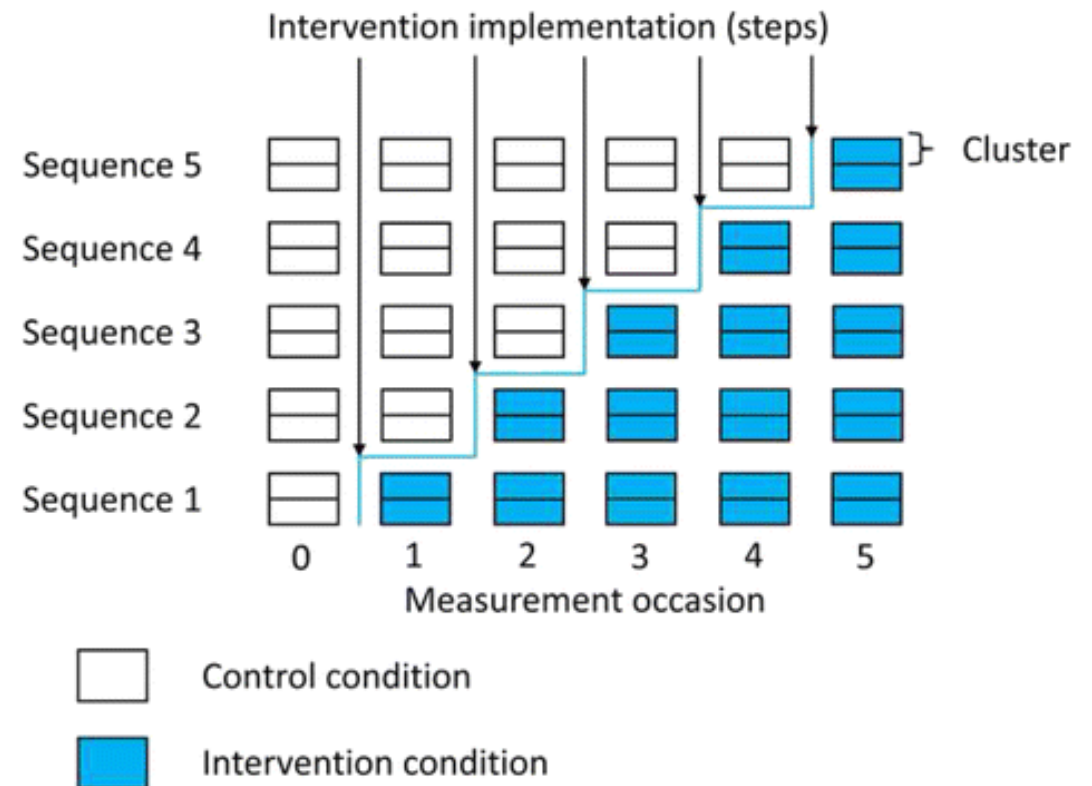
Situations d'urgence

Exemple : étude DEMETER (NCT02515617)

- Unité de randomisation: 15 services de réanimation
- Objectif : évaluer l'intérêt d'un drainage des sécrétions sous-glottiques (sonde d'intubation spécifique) dans la prévention des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique
- En cours d'analyse

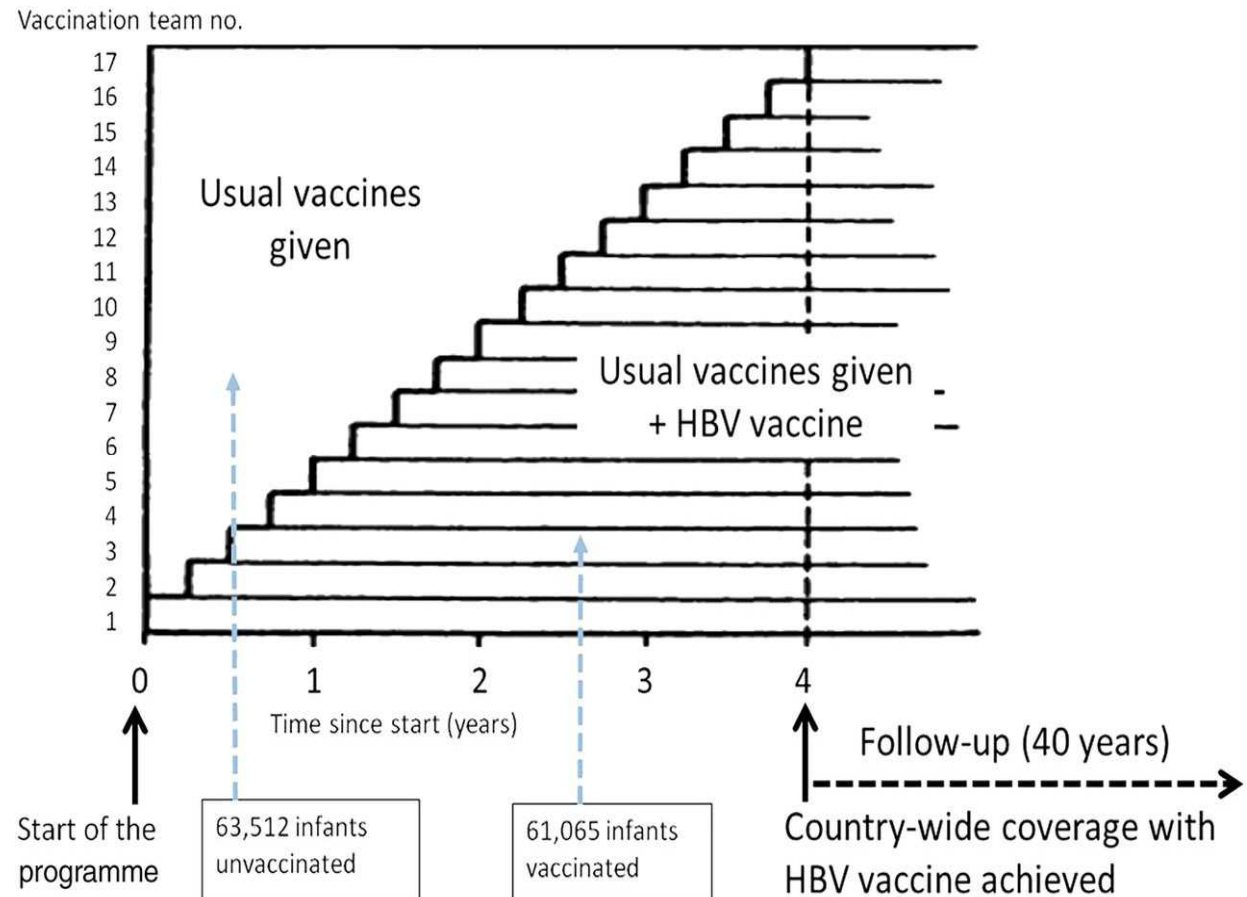
# Stepped-wedge randomized trial

| Parallel CRT |      |
|--------------|------|
|              | Time |
| Cluster      | 1    |
| 1            |      |
| 2            |      |
| 3            |      |
| 4            |      |
| 5            |      |
| 6            |      |
| 7            |      |
| 8            |      |



# Stepped-wedge randomized trial

- Gambia Hepatitis Intervention Study (GHIS):
  - Vaccination hépatite B
  - Programme vaccinal déployé progressivement (1986 to 1990)
  - Carcinome hépato cellulaire : registre avec 40 ans de suivi
- *“This was because instantaneous universal vaccination in the country was impossible for logistic and financial reasons.”*



# Conséquences méthodologiques

- Augmentation du nombre de sujets nécessaires par rapport à un essai à randomisation individuelle
  - Du fait de la corrélation intraclasse, 100 sujets d'un même cluster (qui se ressemblent) apportent moins d'information que 100 sujets parfaitement indépendants
- Utilisation de méthodes d'analyse statistique tenant compte de cette corrélation intracluster
  - Résultats abusivement significatifs si non prise en compte de cette corrélation

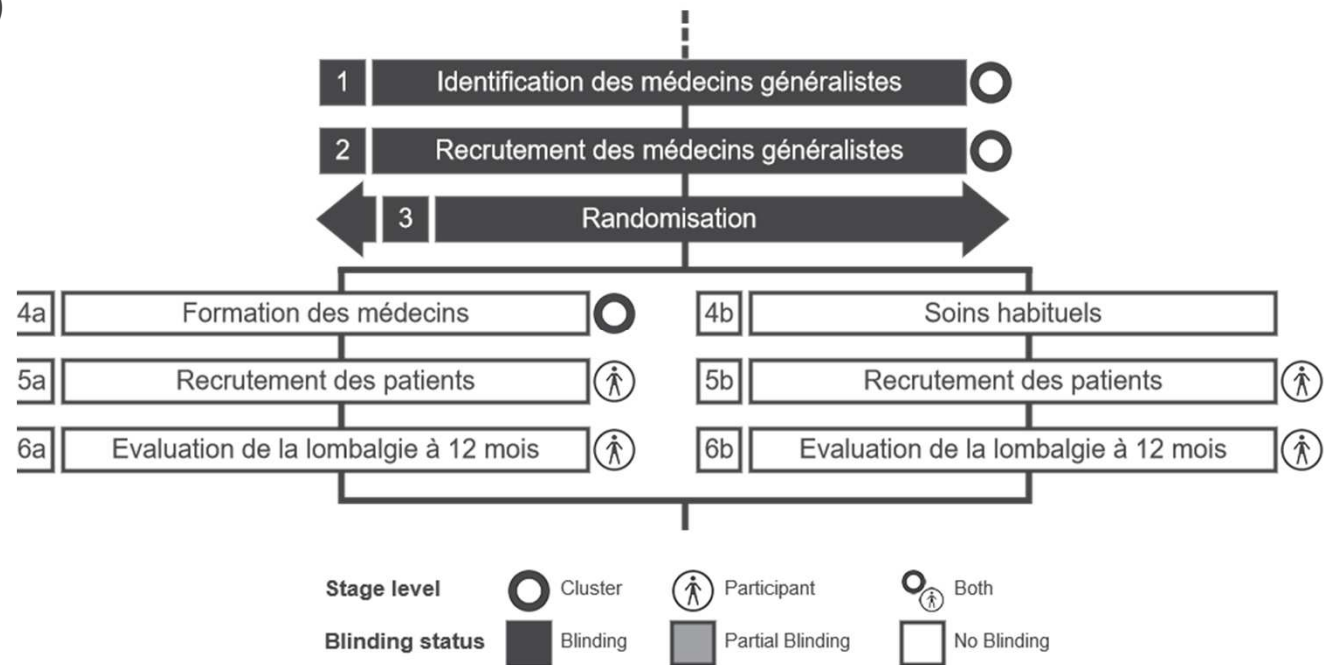
# Conséquences méthodologiques

- Risque de biais car
  - On recrute souvent les patients APRES la randomisation des clusters
  - Il y a rarement de l'aveugle dans ce type d'essais
    - Les interventions évaluées sont rarement pharmacologiques

# Risque de biais de recrutement

Exemple du UK BEAM Trial (étude de faisabilité) :

- Prise en charge des lombosciatiques – Formation des médecins (manipulation spinale et exercices physiques)



# Risque de biais de recrutement

- Recrutement quantitativement différentiel  
165 patients vs 66 (randomisation 1:1)
- Recrutement qualitativement différentiel  
*« Participants recruited by active practices were more likely to be working full-time and to have had further education since leaving school. They were also suffering from milder back pain, less limited physically and less depressed »*

# Aspects éthiques

- Deux niveaux de consentement possibles
  - Le cluster : gardien, représentant du cluster
  - L'individu
- Interventions auxquelles les membres d'un cluster ne peuvent échapper
  - « Fluoridation » de l'eau
  - Gamme antiseptiques au bloc opératoire
  - Campagne d'affichage
- ⇒ 3 niveaux de consentement :
  - Intervention
  - Utilisation de données recueillies dans le cadre du suivi habituel
  - Recueil et utilisation de données complémentaires
  - Parfois impossible



France : loi Jardé - Art. L. 1122-1-3.

« *En cas de recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 dont les **exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement** dans les conditions prévues au deuxième alinéa de l'article L. 1122-1-1, le protocole présenté à l'avis du comité de protection des personnes concerné peut prévoir que ce **consentement n'est pas recherché** et que l'information prévue à l'article L. 1122-1 est **collective**.* »

# Essai en cluster et cancérologie

- Dans le domaine du dépistage ++
- Dans la prise en charge
  - Surtout des interventions non pharmacologiques
  - Soins palliatifs
- Dans la prévention des récives

# Dans le domaine du dépistage

## APACHE 3 : Essai de non-infériorité

| APACHE 3            |  |
|---------------------|--|
| Clusters            | 204 médecins généralistes d'Indre et Loire   |
| Patients            | Femmes de 30 à 65 ans n'ayant pas réalisé leur dépistage du cancer du col de l'utérus                        |
| Intervention        | Envoi d'un courrier invitant la femme à retirer un kit d'auto prélèvement vaginal chez leur MG               |
| Contrôle            | Envoi d'un kit d'auto prélèvement vaginal au domicile de la femme  |
| Critère de jugement | Participation à une action complète de dépistage du cancer du col de l'utérus 9 mois après envoi du courrier |

## Dans le domaine de la prise en charge/de la prévention des récidives : QIRC trial

| QIRC                 |  |
|----------------------|--|
| Clusters             | 16 hôpitaux  |
| Patients             | 1015 patients nécessitant une chirurgie majeure pour cancer du rectum  |
| Intervention         | Quality Initiative in Rectal Cancer (QIRC) strategy : atelier de travail, avis d'experts, démonstrations opératoires, questionnaire post-opératoire, également audit et feedback |
| Contrôle             | Prise en charge habituelle   |
| Critères de jugement | Colostomie définitive<br>Récidive tumorale locale  |

# Dans le domaine de la prise en charge

## Soins palliatifs

| Palliative Care     |  |
|---------------------|--|
| Clusters            | 24 cliniques d'oncologie   |
| Patients            | 461 patients cancer stade IV ou III + mauvais pronostic et survie estimée entre 6 et 24 mois                               |
| Intervention        | Prise en charge précoce en soins palliatifs  |
| Contrôle            | Prise en charge habituelle   |
| Critère de jugement | Evolution d'une échelle de QDV à 4 mois - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Spiritual Well-Being (FACIT-Sp) |

Zimmermann, C et al. « Early Palliative Care for Patients with Advanced Cancer: A Cluster-Randomised Controlled Trial ». *Lancet (London, England)* 383, n° 9930 (17 mai 2014): 1721-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62416-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62416-2).

# Conclusion

*« (...) we should not abandon community trials but should gather the knowledge necessary to refine them »*

Susser M. Am J Public Health. 1995;85:156-158.

Merci pour votre attention

