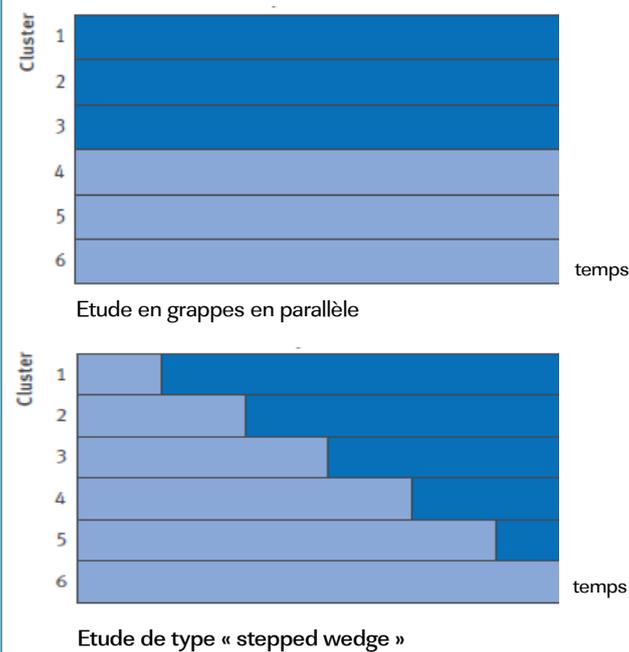


Les études randomisées en grappes avec permutation séquentielle : considérations méthodologiques

Les études randomisées en grappes avec permutation séquentielle, en anglais 'stepped wedge cluster studies' sont relativement récentes¹. L'aspect de leur représentation graphique est à l'origine de leur nom en anglais (*voir figure*). Elles se veulent une alternative aux études randomisées en grappes conventionnelles, réalisées « en parallèle », que nous avons déjà commentées dans Minerva^{2,3}. Ici, les grappes ne sont plus randomisées pour recevoir ou non l'intervention, de manière conventionnelle par rapport à une RCT en aveugle. Au départ, aucune grappe ne reçoit l'intervention, ensuite l'intervention est implémentée séquentiellement dans chacune des grappes dans un ordre aléatoirement prédéterminé. Plusieurs variantes existent (et sont discutées en détail dans l'article de Hemming et al.⁴ ayant servi de base à cet article) mais retenons que chaque grappe participe, pour une certaine période, d'abord au contrôle puis à l'intervention (*voir figure*).

Figure. Représentation schématique d'une étude en grappes en parallèle et de type « stepped wedge ». Source : Hemming K, Haynes TP, Chilton PJ, et al. The stepped wedge cluster randomised trial: rationale, design, analysis, and reporting. *BMJ* 2015;350:h391⁴.



Des avantages certains

Pour rappel, un design avec randomisation en grappes, c'est-à-dire collective (réalisée au niveau de maisons de repos, d'hôpitaux, de cabinets médicaux ou d'écoles par exemple) peut être choisi pour différentes raisons². C'est par exemple le cas quand une intervention ne s'applique pas à un niveau individuel (comme un changement dans la manière de délivrer les soins par exemple, versus le fait de prendre une molécule ou un placebo). Cette technique permet donc d'évaluer de manière quantitative, et avec la rigueur d'une randomisation, l'impact d'interventions parfois complexes se situant au niveau de l'organisation du système de soins (et plus « seulement » dans la relation interindividuelle)

et ce de manière assez pragmatique (c'est à dire en respectant relativement bien les conditions réelles de prodiguer les soins)⁵. La permutation séquentielle des grappes du bras contrôle vers le bras intervention comporte quelques avantages supplémentaires. Lorsque l'intervention est lourde à mettre en place, « étaler » son effort peut être une manière de respecter des contraintes logistiques. Le fait que l'intervention se fasse finalement dans toutes les grappes est également à même de diminuer certaines tensions éthiques (tout le monde recevra l'intervention in fine) ou politique (le choix de qui reçoit l'intervention en premier est aléatoire). Sans entrer dans les détails, retenons aussi que, quand les grappes sont larges et/ou que les corrélations intra-grappes sont grandes, le design « stepped wedge » offre une meilleure puissance statistique que le design classique en parallèle, ce qui peut éventuellement permettre une économie de moyens (moins de grappes et/ou grappes de plus petites tailles pour la même information statistique). De plus, le démarrage étalé dans le temps de l'intervention est propice aux observations utiles sur les freins et les facteurs favorisant en pratique la mise en place de cette intervention. Finalement, en permettant de comparer les périodes avant et après exposition pour chaque grappe, ce design permet l'exploration d'une éventuelle hétérogénéité dans l'effet de l'intervention d'une grappe à l'autre, ce qui peut donner, à l'instar de l'exploration de l'hétérogénéité dans les méta-analyses, des informations secondaires intéressantes.

Un piège spécifique, « l'effet temps »

Outre les précautions à prendre pour tous types d'études en grappes, notamment la prise en compte de la corrélation intra-grappe dans le calcul de la puissance et des règles de mention des résultats spécifiques^{2,3}, un biais important, propre au design « stepped wedge », est à rechercher. Dans ce type d'étude en effet, il y a plus de grappes exposées en fin d'étude qu'au début. L'effet de l'intervention peut donc être confondu avec n'importe quelle autre tendance temporelle sous-jacente (comme par exemple une amélioration globale de la qualité des soins ou encore une amélioration de la qualité de vie des patients inclus dans l'étude). Cet effet est susceptible de diminuer la précision de l'étude. Il doit être recherché, discuté et les résultats statistiquement ajustés pour cet « effet temps ». Un autre problème rencontré en pratique est que les grappes ne sont pas toujours prêtes à mettre en place l'intervention au moment qui leur a été attribué. En suivant le principe de l'analyse en intention de traiter, les grappes devraient être analysées en fonction de leur moment de permutation prédéfini indépendamment du fait qu'elle ait eu lieu au moment prédéterminé ou pas.

En conclusion, nous retiendrons que la randomisation en grappes avec permutation séquentielle (« stepped wedge cluster design ») est un bon exemple d'étude pragmatique particulièrement appropriée pour étudier les interventions visant à améliorer la qualité des soins. Dans certaines circonstances et sous réserve de précautions méthodologiques propres, elle permet de conserver la rigueur d'une randomisation en cas de contraintes logistiques, politiques ou éthiques.

Références *voir site web*