



Randomisation numériquement inégale : influence sur les résultats ?

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Dans la RCT de Kerwin et al. (1) précédemment analysée dans la revue Minerva (2), le nouveau médicament à évaluer, le glycopyrronium est administré à 513 patients, versus placebo à 245 patients et versus tiotropium (non en aveugle) à 253 sujets (soit une randomisation 2:1:1). Dans la RCT de Mueller-Liessner et al. (3) également déjà analysée dans Minerva (4), 233 patients ont reçu quotidiennement du picosulfate sodique en gouttes versus 134 un placebo durant 4 semaines (soit une randomisation 2:1). Ces randomisations non équilibrées ne risquent-elles pas de biaiser les résultats de l'étude et sont-elles éthiques ?

Randomisation équilibrée ou non

Dans les RCTs, le principe d'une randomisation équilibrée, donc non déséquilibrée, est généralement utilisé. Ce principe repose sur une attribution d'un nombre égal de patients dans les différents bras d'étude, par exemple traitement actif nouveau versus placebo.

Dans certaines situations, les chercheurs décident de recruter davantage de patients dans un bras d'étude, en général dans le groupe recevant un nouveau traitement à évaluer, choix motivé par la volonté d'avoir davantage de renseignements à moindre coût sur le nouveau traitement (par exemple au niveau sécurité), soit par le souci de viser une meilleure acceptabilité de l'étude pour les candidats-patients, soit parce qu'une probabilité plus grande d'un résultat plus favorable avec le nouveau traitement à évaluer est attendue.

« Equipoise », équipollence

Certains experts estiment qu'une telle randomisation non équilibrée semble contraire au principe d'équipollence clinique (clinical equipoise principle). Ce terme emprunté aux mathématiques ou à la linguistique fait référence à un principe « d'équivalence » et considère qu'il faut, lors de l'évaluation d'un nouveau traitement, dont ils veulent rejeter l'hypothèse nulle (« ce traitement n'est pas plus efficace que le comparateur »), que les chercheurs accordent autant de chances aux patients recrutés d'être traités par un traitement que par un autre, avec donc une randomisation 1:1. Dans environ 5% des RCTs, la randomisation n'est cependant pas équilibrée (par exemple avec une randomisation 2:1 en faveur du nouveau traitement à évaluer). Une telle randomisation déséquilibrée peut-elle influencer les résultats de l'étude et remettre aussi en cause le principe d'équipollence ?

Randomisation non équilibrée : résultats plus favorables ?

Dibao-Dina et al. (5) ont comparé les résultats de RCTs avec randomisation déséquilibrée (identifiées lors d'une précédente recherche systématique (6)) avec ceux de RCTs avec randomisation équilibrée (maximum 4 pour 1 avec randomisation non équilibrée, dans des échantillons de population semblable, soit 164 RCTs versus 46), pour une même pathologie. Les études de non-infériorité n'ont pas été retenues.

Ces auteurs ont ensuite analysé la proportion de RCTs donnant un résultat statistiquement significatif en faveur du nouveau traitement versus comparateur dans ces 2 types de RCTs. C'était le cas pour 65,2% des RCTs avec randomisation déséquilibrée (2:1 dans 82,6% des cas) et pour 43,9% des RCTs avec randomisation équilibrée, soit un OR de 2,38 (avec IC à 95% de 1,23 à 4,63 et $p = 0,01$). Les auteurs constatent aussi que les RCTs avec randomisation déséquilibrée étaient proportionnellement plus souvent sponsorisées par l'industrie et avec un comparateur non actif. Ils ajoutent qu'un ajustement de leurs résultats d'analyse globale pour ces variables ne les modifie pas.

Les auteurs reconnaissent plusieurs limites à leur démarche et publication. Une étude méta-épidémiologique (analyse des méta-analyses (7)) aurait été plus robuste, mais très difficile dans ce cas-ci, étant donné la proportionnelle rareté des RCTs à randomisation déséquilibrée. Un biais de publication pourrait également influencer les résultats mais une analyse (réalisée par les auteurs) limitée aux RCTs sponsorisées par les firmes ne change pas leurs données.

Randomisation non équilibrée : non-respect de l'équipollence

Les auteurs de cette recherche soulèvent également de justes questions éthiques par rapport à ce non-respect de l'équipollence lors d'une randomisation non équilibrée. Si la justification de ce déséquilibre est le fait d'exposer moins de patients à un comparateur potentiellement inférieur, c'est éthiquement non acceptable. Espérer récolter davantage de données sur la sécurité du nouveau médicament par ce moyen semble ne pas être confirmé par l'examen de la littérature (6) et ne justifierait pas non plus le recours à une randomisation déséquilibrée.

Pour mieux comprendre que le non-respect de l'équipollence peut constituer un problème éthique, les auteurs mentionnent ce non-respect dans les études d'évaluation de traitements biologiques dans l'arthrite rhumatoïde (8) : 9224 des 13095 patients inclus dans le groupe contrôle ont reçu leur précédent traitement, inefficace dans l'étude, dont 3848 pendant plus de 6 mois, malgré un niveau élevé d'activité pathologique et en opposition avec les guides de pratique... ce qui est fort peu éthique.

Avec une randomisation non équilibrée (2:1), dans la RCT montrant un bénéfice du glycopyrronium versus placebo (1,2) comme dans la RCT observant un bénéfice du picosulfate versus placebo (3,4), l'ampleur du bénéfice du médicament actif versus placebo est probablement grossie du fait du type de randomisation.

Conclusion

Cette comparaison entre RCTs avec randomisation numériquement équilibrée ou non, montre que les RCTs avec randomisation déséquilibrée rapportent, en moyenne, des résultats plus favorables que les RCTs avec randomisation équilibrée et qu'elles peuvent aussi poser un problème éthique en termes d'absence d'offre aux patients des différents bras d'étude d'une même probabilité de recevoir les meilleurs soins. Le clinicien confronté à ce type d'étude sera dès lors encore plus critique quant à l'interprétation des résultats observés.

Références

1. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14. DOI: 10.1183/09031936.00040712
2. Chevalier P, Van Meerhaeghe A. Intérêt (relatif) du glycopyrronium en cas de BPCO ? *MinervaF* 2014;13(1);4-5.
3. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897-903. DOI: 10.1038/ajg.2010.41
4. Chevalier P, De Cort P. Le picosulfate pour la constipation chronique ? *MinervaF* 2011;10(2);17-8.
5. Dibao-Dina C, Caille A, Giraudeau B. Unbalanced rather than balanced randomized controlled trials are more often positive in favor of the new treatment: an exposed and nonexposed study. *J Clin Epidemiol* 2015;68:944-9. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2015.03.007
6. Dibao-Dina C, Caille A, Sautenet B, et al. Rationale for unequal randomization in clinical trials is rarely reported: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1070-5. DOI : 10.1016/j.jclinepi.2014.05.015
7. Chevalier P. Efficacité comparable des exercices et des médicaments sur la mortalité. *Minerva bref* 15/02/2015.
8. Estellat C, Ravaud P. Lack of head-to-head trials and fair control arms: randomized controlled trials of biologic treatment for rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2012;13;172:237-44. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1209