



Article didactique

**L'ESSAI CONTROLE RANDOMISE
RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

Gladys TSOUMBOU-BAKANA¹, Sofia ZOUKAL¹

¹Laboratoire d'épidémiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc.

Contact: Gladys Tsoumbou Bakana. **Email:** gtsoumboubakana@gmail.com

RESUME :

Les essais contrôlés randomisés sont des études permettant de mettre en évidence la supériorité d'un traitement par rapport à un traitement de référence. Ils ont un outil majeur, pour l'application de l'Evidence Based Medicine. Le but de cette note méthodologique est d'apporter les outils nécessaires à une bonne lecture critique de ce type d'essai. L'objectif de l'essai doit être fixé et les résultats obtenus doivent répondre à l'objectif par l'intermédiaire d'un critère de jugement principal pertinent et clairement défini. Les patients inclus doivent être randomisés et suivis de façon comparable dans les deux groupes. Le calcul du nombre de sujets nécessaires doit être effectué afin que l'étude soit assez puissante pour mettre en évidence une efficacité réelle du traitement. Le double aveugle et l'analyse en intention de traiter sont d'autres éléments permettant la gestion des biais liés aux ECR. Le clinicien se doit donc d'être édifié sur tous les aspects méthodologiques, des méthodes statistiques employés afin d'établir la pertinence clinique du traitement évalué.

SUMMARY:

Randomized controlled trials are studies that demonstrate the superiority of a treatment compared to a reference treatment. They are a major tool, for the application of evidence based medicine. The purpose of this methodological note is to provide the necessary tools for a good critical reading of this type of trial. The objective of the trial must be set and the results achieved must answer to the objective via a relevant and clearly defined primary endpoint. Included patients should be randomized and followed in a comparable manner in both groups. The calculation of the number of subjects needed must be done so that the study is powerful enough to show real effectiveness of the treatment. Double blind and intent-to-treat analysis are other elements for managing RCT bias. The clinician must therefore be edified on all the methodological aspects, statistical methods used to establish the clinical relevance of the evaluated treatment.

Mots-clés : Randomisation, double aveugle, intention de traiter, biais

Key words: Randomization, double blind, intention to treat, bias

INTRODUCTION

L'essai contrôlé randomisé (ECR) constitue la forme d'étude expérimentale présentant le niveau de preuve le plus élevé. En effet, la rigueur méthodologique et la fiabilité des résultats fournis par rapport aux autres devis épidémiologiques font de ce type d'étude un outil incontournable de la médecine factuelle encore appelée, médecine fondée sur les preuves « Evidence-Based Medicine » (EBM) (1-4).

Le concept de l'EBM permet au clinicien d'adapter sa pratique clinique, ainsi donc, les résultats obtenus à l'issue de l'essai contrôlé randomisé (ECR) permettront aux cliniciens, aux instances sanitaires et à l'industrie pharmaceutique de s'adapter aux recommandations et consensus de prise en charge des patients, à condition bien sûr que la méthodologie soit rigoureuse et que les résultats de l'étude soient cohérents avec l'objectif de l'essai et les autres études (publiées ou non)(5). Un esprit critique est donc de mise afin d'éviter les pièges qui peuvent apparaître et induire à des conclusions hâtives ou inadaptées à l'étude.

Le but de notre étude est donc d'expliquer de façon pratique la mise en place d'un ECR sur le plan méthodologique et d'appréhender la compréhension des analyses statistiques impliquées dans ce type de devis épidémiologique.

PRINCIPES D'UN ESSAI CONTROLE RANDOMISE

Les ECR sont des études de cohortes expérimentales au sein desquelles l'investigateur manipule toutes les conditions de l'étude. Le but étant d'évaluer une procédure thérapeutique pour une pathologie donnée ou une intervention en santé publique en termes d'efficacité et de tolérance(3,4). Les sujets sont inclus dans l'étude puis repartis équitablement dans deux groupes parallèles (parfois plusieurs groupes parallèles) : un groupe recevant le traitement et un groupe contrôle (placebo ou traitement de référence). L'allocation des sujets dans le groupe traitement/intervention ou placebo/référence se fait à l'aide d'une randomisation. Les patients doivent être suivis de la même manière, simultanément et l'on procède à l'évaluation sur la réponse au traitement, les événements indésirables (1,6).

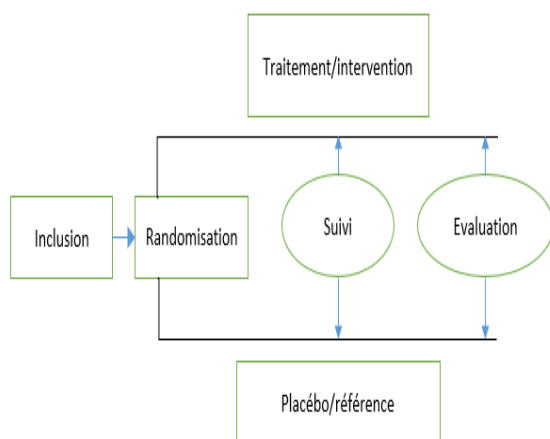


Figure 1 : Représentation d'un essai en groupes parallèles (7)

MISE EN PLACE D'UN ESSAI CONTROLE RANDOMISE

1. Définition de l'objectif

Démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement par rapport à un placebo (substance ne présentant pas le principe actif à évaluer) ou la supériorité de ce traitement par rapport à un traitement de référence l'on parle alors d'essais dits de supériorité.

2. Sélection de la population étudiée

2.1 La population

Il est important de préciser les caractéristiques de la population et le monde d'échantillonnage.

On note deux sortes de populations accessibles :

- Les sujets issus d'échantillons définis à l'hôpital : le recrutement est plus facile et de moindre coût. Cependant des biais de sélection peuvent apparaître ne permettant pas une généralisation des résultats obtenus.
- Les sujets issus d'un échantillon représentatifs d'une région spécifique.

2.2 Critères d'inclusion

L'enjeu réside sur un compromis entre le but de l'essai et les contraintes pratiques.

Il s'agit des caractéristiques cliniques et démographiques qui permettent de définir la population potentielle sélectionnée de l'étude. Les critères géographiques et temporels permettent de définir la population réellement accessible à l'étude.

2.3 Critères d'exclusion

Permettent de restreindre parmi notre population éligible à l'étude, ceux pouvant impacter sur la qualité des données ou l'interprétation des résultats (l'existence de comorbidités ou de traitement pouvant interférer sur les propriétés d'actions du traitement à évaluer). Ils permettent d'améliorer la faisabilité de l'étude, cependant il faut veiller à l'obtention d'une bonne homogénéité de la population étudiée au détriment de la généralisation des résultats.

3. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires (NSN) est calculé à priori, sur la base du critère de jugement principal permettant d'évaluer l'efficacité du traitement et dépend de :

- La différence de l'effet que l'on cherche à mettre en évidence qui est l'effet attendu du traitement.
- L'incidence des événements dans le groupe contrôle.
- le niveau du risque d'erreur α et β (indirectement de la puissance statistique) (2,8,9).

L'effet du traitement attendu et le risque relatif attendus doivent être pertinents et recevables. L'on s'efforcera à prendre des valeurs plus faibles décrites dans la littérature au sacrifice d'un nombre de NSN plus grand. Le calcul du NSN a donc pour but d'éviter la mise en place d'essais peu puissants qui remettraient en cause les effets réels du traitement à évaluer.

4. Le mode d'échantillonnage

Le mode de sondage peut selon les objectifs et la faisabilité de l'étude être :

- Probabiliste, l'on fait appel au hasard par tirage au sort c'est à dire que chaque sujet a la même probabilité d'être inclus permettant une meilleure représentativité de l'échantillon. L'échantillonnage peut se faire par
 - Tirage au sort simple à l'aide d'une table de nombre
 - Tirage systématique
 - Tirage au sort stratifié où la population est subdivisée en sous groupes selon certaines caractéristiques tels que l'âge ou le sexe.

Le sondage non probabiliste moins rigoureux certes mais plus pratique ne fait pas appel au hasard

5. La randomisation

Il s'agit de la détermination par tirage au sort du groupe auquel est affecté chaque sujet (lexique d'épidémiologie). Cette procédure intervient après que les sujets éligibles à l'inclusion aient donné leur consentement libre et éclairé pour participer à l'étude. L'établissement de la liste de randomisation peut se faire selon différentes modalités :

- La date de naissance des patients ou encore leur numéro d'entrée (paire ou impair)
- Par des tables de nombres aléatoires ou de permutation aléatoires
- Une liste générée par algorithme informatique

La méthode d'utilisation de cette liste peut être :

- Simple : tous les sujets sont tirés au sort et se voient attribuer soit le traitement soit le placebo.
- Stratifiée : l'attribution du traitement ou du placebo est effectuée par groupes selon des caractéristiques tels que l'âge, le sexe ou une structure hospitalière puis une randomisation au sein de chaque groupe est réalisée (7,10).

La randomisation permet de répartir de façon équitable l'effet de certains facteurs connus ou inconnus sur l'association observée entre le traitement et le critère de jugement principal (la guérison par exemple).

6. Définition des variables

6.1 Variables dépendante (critère de jugement)

Les critères de jugement ou «**endpoints**» sont fixés à priori, explicitement définis et hiérarchisés (2,3,11). Une méthode pratique de description du critère de jugement principal est le reporting qui consiste à décrire en cinq points :

Le domaine, la méthode de mesure, la méthode d'agrégation la métrique et le délai (12).

Ainsi donc pour prendre un exemple dans le domaine de la néphrologie sous le thème de la néphroprotection on pourrait décrire comme critère de jugement : la mesure de la fonction rénale (domaine) par estimation du débit de filtration glomérulaire selon la méthode MDRD (méthode de mesure), par analyse de la différence (méthode d'agrégation) entre le début et la fin de l'étude (métrique) sur une durée de deux ans (délai) (13).

6.1.1. Critère de jugement principal (Primary endpoint)

Constitue le critère permettant la mise en évidence de l'efficacité du traitement étudié. Il est unique permettant le contrôle du risque α de conclure à tort de l'efficacité du traitement. Le critère de jugement principal découle directement de l'objectif de l'essai (1,3). Il s'agit le plus souvent de critères cliniques forts tels que diminution de l'incidence de la mortalité cardio vasculaire ou globale.

6.1.2. Critères de jugement secondaires (Secondary endpoints)

Ce sont les critères utilisés pour documenter les bénéfices secondaires du traitement, le mécanisme d'action de celui-ci en phase précoce d'évaluation (14). Ces derniers ne permettent pas de conclure de façon formelle à l'objectif de l'essai.

Il est important que l'évaluation du traitement se fasse en fonction du critère de jugement principal et non du critère secondaire afin de ne pas remettre en cause les conclusions de l'étude (2,3). Il peut s'agir à titre d'exemple la baisse de risque cardiovasculaires (tels que diminution de la cholestérolémie ou encore de la glycémie). Dans certaines situations, si les critères de jugement secondaires sont mesurables de façon fiable et reproductible et permettent de représenter l'effet thérapeutique du traitement avec moins de patients que par rapport au critère de jugement principal, l'on parle alors de «**critère de substitution**» ou «**surrogate endpoints**». Les critères de substitutions ont l'avantage d'apporter une réduction de la taille de NSN, de la durée de l'essai et du coût de celui-ci (13,14).

6.1.3. Critères de jugement composites

Depuis quelques années déjà et surtout dans le domaine des maladies cardiovasculaires, les essais thérapeutiques ont recours à des critères dits «**composites**». Il s'agit en fait d'une combinaison de plusieurs événements (infarctus du myocarde, nécessité de revascularisation, AVC, décès de causes cardiovasculaires). L'on estime qu'il y aura échec au traitement si un des événements est présent au cours de l'essai. Ils ont les mêmes avantages que les critères de substitution mais leur validité est établie selon des critères bien précis (7,13,15,16).

6.2 Les variables indépendantes (intervention et ses modalités d'administration)

L'administration de l'intervention (traitement) et son alternative (placebo) doivent être aussi comparable que possible sur la forme galénique. Les modalités d'administration peuvent être :

- **Sans insu** : il s'agit d'une étude ouverte, ici l'investigateur et le sujet connaissent le groupe assigné au sujet.
- **Simple insu (ou aveugle)** : seul l'investigateur connaît l'assignation thérapeutique du sujet.
- **Double insu** : ni l'investigateur, ni le sujet ne connaissent l'assignation thérapeutique.

7. La collecte des données

Consiste entre autre à la surveillance des sujets ainsi que leur compliance face à l'intervention administrée. La non compliance des patients au traitement diminue l'effet de l'intervention et de la puissance de l'étude. La priorité résidera donc dans le fait de mettre en place tous les moyens possibles afin d'améliorer la compliance des sujets (contacts fréquents, visites programmées, prise unique du médicament). La compliance sera mesurée à l'aide d'auto-questionnaire, comptage de comprimés ou encore analyses biologiques.

8. Analyse et interprétation des résultats

8.1 Analyse en intention de traiter

Tous les sujets inclus sont analysés même si ces derniers sont sortis de l'étude de manière inopinée soit par manque de tolérance ou pour un autre incident. Evalue l'efficacité réelle du traitement (2,4,14). Cette méthode permet d'éviter que les conclusions de l'étude soient discutables du fait des perdus de vue. Communément l'on dit qu'un taux $\geq 15\%$ du NSN rendent les conclusions de l'essai critiquables.

8.2 Analyse per protocole

L'analyse ne concernera que les sujets ayant suivi le traitement dans les conditions expérimentales. Les raisons d'exclusion pour arrêt de traitement peuvent être :

- La présence d'effets secondaire ou autre événement indésirable
- La modification de posologie
- La non observance thérapeutique

8.3 Analyse en traitement reçu

L'analyse se fait en fonction de la nature du traitement que les patients ont réellement reçu (6)

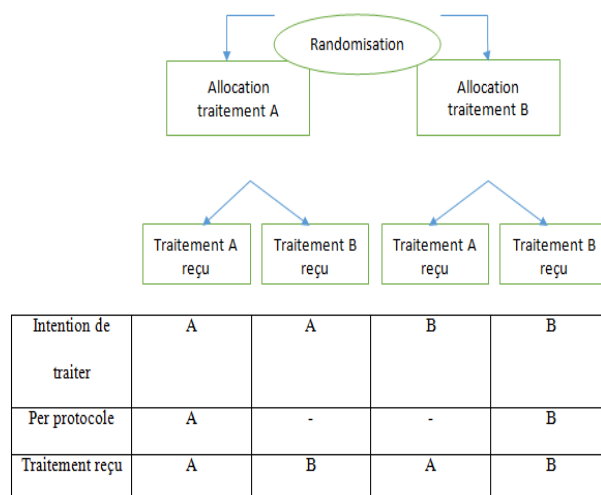


Figure 2 : Différentes populations d'analyse pour une même étude (6)

9. Les mesures statistiques

Le choix des analyses est fait en fonction de la nature du critère de jugement (critère qualitatif ou quantitatif). Il est important de le préciser au préalable de fixer le type d'analyses qui seront effectuées.

9.1 Seuil statistique et intervalle de confiance

• Le seuil de significativité

Il est important de fixer le seuil de significativité à priori (généralement $p < 0,05$) et de prévoir lors de l'élaboration du protocole les différentes mesures statistiques qui seront employées. En effet, plusieurs situations peuvent interférer la maîtrise du seuil de significativité entraînant le phénomène d'« inflation du risque α » qui entraînerait une perte de puissance statistique (4) :

- La multiplicité des critères de jugement : un seul critère de jugement principal doit être choisi afin de mettre en évidence l'effet du traitement. Dans le cas échéant, l'on procède à une méthode d'ajustement du seuil de signification.
- Les analyses en sous groupe : lorsque l'effet du traitement n'a pu être mis en évidence, l'on est parfois amené à vouloir néanmoins montrer son efficacité sur une sous population de sujets traités. Si cette efficacité est démontrée, celle-ci n'a de valeur hypothétique et devra être soutenue par un autre essai ne prenant en compte que la sous population concernée (9,11).
- Lorsque l'on est amené à vouloir mettre en évidence une efficacité thérapeutique dose-dépendante, l'on a recours à plusieurs groupes de traitement (traitement de référence, traitement à évaluer dose A, traitement à évaluer dose B), ce cas de figure est éligible à une méthode d'ajustement.
- Certains essais ont parfois recours à des analyses intermédiaires soit pour mettre évidence un effet thérapeutique (bénéfique ou délétère) en cours d'essai ou encore un arrêt de futilité (aucun effet thérapeutique détecté précocement). Un ajustement du risque α est alors de mise (4,9,17).

D'une façon générale la modification du risque α augmente de façon proportionnelle avec le nombre de tests (on divise le seuil de significativité par le nombre de tests). Plusieurs méthodes robustes d'ajustement existent pour contrôler le risque α afin de ne pas conclure à tort une supériorité du traitement évalué (4,17).

• L'intervalle de confiance (IC_{95%})

L'effet estimé d'un traitement évalué est estimé par la différence des incidences entre les deux groupes. Cette différence est accompagnée de son intervalle de confiance (IC_{95%})

- Si IC ne contient la valeur 0, l'effet estimé est significatif dans un sens ou dans l'autre (bénéfique ou délétère).
- Si IC contient la valeur 0 malgré une rigueur méthodologique bien conduite, l'effet est réel mais n'a pu être démontré faute de puissance et ne nous permettant pas d'aboutir à une conclusion statistique ou alors cet effet du traitement n'existe pas.

Cette interprétation est identique pour la présentation d'un risque relatif, ou l'interprétation de l'IC_{95%} se fait selon qu'il contienne le chiffre.

Le p nous apporte l'information sur l'existence d'une différence entre les deux traitements nous paraît acceptable, par contre l'intervalle de confiance permet de juger indirectement de la pertinence clinique du traitement (18,19).

9.2 Les indicateurs d'efficacité

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement peut se faire de différentes manières, soit le critère de jugement est une variable quantitative (c'est à dire que son évaluation passe par l'analyse de la mesure d'un paramètre biologique par exemple), l'on procèdera à des tests de comparaisons de moyennes.

Soit le critère de jugement est une variable qualitative de types binaire l'on aura recours au calcul et interprétation des indicateurs qui dérivent des fréquences d'événements. Ces indicateurs sont dits « indices d'efficacité » (20).

Ce sont des indicateurs permettant de mesurer l'association entre le traitement et les événements qui surviennent au cours du suivi. Ils

peuvent être de type multiplicatif ou alors additif et permettent d'aboutir à une conclusion:

- ✓ Qualitative = le traitement est-il efficace?
- ✓ Quantitative = quel est l'ordre du bénéfice attendu?

9.2.1 Indicateurs multiplicatifs

• Le risque relatif (RR)

représente le rapport du risque sous traitement par le risque sans traitement autrement dit le rapport de l'incidence de l'événement d'intérêt dans le groupe traitement (I_1) sur l'incidence de l'événement dans le groupe sans traitement (I_0). $RR = I_1 / I_0$ signifie qu'il n'y a pas d'efficacité de traitement, $RR < 1$ l'effet du traitement est jugé bénéfique et $RR > 1$ l'effet du traitement est jugé délétère. Sa valeur est le coefficient par lequel l'on doit multiplier le risque sans traitement pour obtenir celui sous traitement ($I_1 = RR \times I_0$). Ainsi donc, un $RR = 0,3$ signifie que le risque sous traitement est 0,3 fois celui sans traitement. Dans le domaine des effets bénéfiques, plus le risque relatif est proche de zéro plus le bénéfice apporté par le traitement est important (20).

• La réduction de risque (RRR)

Plus fréquemment utilisé, il représente le complément du risque relatif $RRR = 1 - RR$. Constitue un indicateur robuste peu sensible aux variations des paramètres propres des patients. Permet la comparaison de différents médicaments entre eux quelle que soit la population étudiée et reflète l'efficacité intrinsèque du médicament. Ainsi donc $RRR = (1 - 0,3) \times 100 = 70\%$ signifie que le traitement entraîne une réduction relative de la fréquence de l'événement de 70%.

9.2.2 Indicateurs additifs

• La différence de risque (DR)

Permet d'exprimer quantitativement l'efficacité d'un traitement. Il s'agit de la différence des incidences dans les deux groupes : $DR = I_1 - I_0$. En l'absence d'effet de traitement $DR = 0$ et un DR négatif suggère un effet bénéfique du traitement et un DR positif un effet délétère. la valeur absolue de la différence de risque est proportionnelle à l'effet du traitement. Ainsi donc, une différence de risque de -8% signifie que le traitement évite en moyenne la survenue de 8 événements sur 100 (durant la période de suivi de l'essai).

• Le nombre de patients à traiter (NNT)

Il est l'inverse de la différence de risque. Il est plus expressif que la DDR et traduit l'effort à fournir pour prévenir un événement. $NNT = 1 / DR = 1 / (I_1 - I_0)$ ainsi, un NNT de 14 signifie qu'il faudrait traiter en moyenne 14 patients (durant la période de suivi l'essai) pour éviter 1 événement.

Les indicateurs additifs véhiculent donc la même information sur la quantification du nombre moyen d'événements évités par nombre de patients traités, ces indices dépendent également de la période de suivi et cette dernière doit être mentionnée dans la présentation des résultats (20,21).

9.2.3 Significativité clinique et significativité statistique

Les deux termes sont souvent confondus, liés certes mais la signification clinique n'est pas nécessairement déduite de la signification statistique et une signification statistique n'est pas déduite d'une signification clinique (22). La signification statistique est marquée par le seuil de significativité ($< 0,05$) qui est la probabilité de commettre une erreur en affirmant l'existence d'une différence entre les deux traitements alors qu'elle n'existe pas. Dans l'étude menée par Heal et al (23,24), dont le but était d'évaluer l'application du chloramphénicol topique versus placebo pour la prévention des plaies après chirurgie mineure, les résultats obtenus étaient les suivants :

Une incidence d'infection de 6,6% (IC_{95%} : 4,9-8,8 ; $n = 488$) dans le groupe traité significativement plus basse dans le groupe placebo 11% (IC_{95%} : 7,9-15,1 ; $n = 484$) $p = 0,010$. La diminution du risque absolu était de 4,4% (taille de l'effet attendu a priori fixé à 5%), la réduction du risque relatif était de 40% et le risque relatif d'infection était 1,7 fois plus élevé (IC_{95%} : 1,1-2,5 ; $n = 972$) dans le groupe placebo. Ainsi donc la différence de risque d'infection était statistiquement significative, mais non cliniquement significative.

En effet, la signification clinique prend en compte la taille de l'effet attendue, mais prends-en compte d'autre paramètres tels que le cout, la disponibilité, l'acceptabilité par le patient, la balance bénéfice-risque. La signification clinique est quantifiée par la différence entre les groupes, le NNT, le RR. C'est elle qui impacte sur la décision du clinicien et son interprétation n'est donc personne-dépendante (22,23).

PRINCIPAUX TYPES DE BIAIS

Les biais sont des erreurs systématiques pouvant survenir au moment de la mise en œuvre de l'étude (sélection des sujets ou répartition de ces derniers dans chaque groupes) ou lors de l'analyse statistique des résultats. Il est important de les prendre en compte lors de la mise-en place de l'étude (protocole), afin de ne pas remettre en cause la validité de l'étude.

1. Biais de sélection

Il est observé lorsque l'on constate une différence de composition entre les deux groupes. L'investigateur peut être tenté d'administrer le traitement évalué à des sujets présentant une forme plus grave de la maladie.

La randomisation permet le contrôle d'un biais de sélection et ainsi donc la comparabilité des groupes (par répartition équitable des patients à risques) (2,4,10,19,25).

2. Biais d'attrition

Ils sont dus à une différence entre les groupes initiaux et les groupes finaux liées à des sortis d'essais ou interruption de traitement généralement induits par les analyses per-protocole. Les essais en intention de traiter permettent ainsi donc leur control.

3. Biais de suivi

Identifié lorsqu'il y a une différence de prise en charge au niveau du groupe traité et du groupe témoin. Lorsque le double aveugle n'est pas respecté, il est probable que l'expérimentateur ne suivra pas de la même manière les effets secondaires pouvant survenir dans le bras placebo (2,4,19,25).

4. Biais d'évaluation

Encore appelé biais de mesure ou biais de détection, identifié lorsqu'une différence existe au moment de l'évaluation du critère de jugement(4). En effet, lorsque l'insu ou encore mieux le double aveugle n'est pas initié ou maintenu, il est possible d'identifier plus d'échecs thérapeutique dans un groupe par rapport à un autre (8,19,25).

5. Biais de confusion

Dans un ECR le biais de confusion est mieux contrôlé par rapport aux autres types d'essais. En effet, le fait que l'essai soit comparatif (groupe traitement versus groupe contrôle) et prospectif permet de répartir les facteurs confondants et permet d'évaluer l'efficacité réelle du traitement, mais également le double aveugle (2,4,19,25).

6. Biais de sélectivité des critères de jugement

L'utilisation de ce type de critère entraîne un phénomène fréquemment observé qui est le biais de sélectivité des critères de jugements encore appelé « **outcome reporting bias** » (certains critères de jugement ne sont pas présentés car les résultats ne sont pas significatifs statistiquement) (13).

CONSIDERATIONS ETHIQUES

Avant la mise en place de l'étude, le protocole doit être validé par un comité consultatif de protection de personnes à la recherche biomédicale (CCPPRB)(6). Le consentement libre et éclairé du patient doit être obtenu avant l'inclusion des sujets à l'étude. Cependant, il existe des situations où le consentement n'est obtenu qu'à posteriori. Le phénomène est plus souvent observé en réanimation ou les services des urgences où la situation d'urgence et/ou l'état clinique du patient ne permettent pas l'obtention du dit

consentement. Ceci entraîne généralement une confusion entre « **information** » et « **consentement libre et éclairé** » (26).

AVANTAGES ET LIMITES

1. Avantages

Les ECR permettent d'éviter les principaux biais grâce aux interventions suscitées et représentent le meilleur niveau de preuves. Les critères de jugement fixés à priori et hiérarchisés

Le calcul de nombre de sujets nécessaire et puissance statistique prédéfinis

Les perdus de vue sont pris en compte dans l'analyse en intention de traiter, témoin indirect de l'effet réel du traitement évalué (2,6).

2. Limites

Les limites des ECR sont multiples. En effet, la mise en place de ce type d'étude est longue et coûteuse. La représentativité de l'échantillon est généralement mise en cause. Ceci étant lié au fait que l'étude a été réalisée sur un échantillon de patients ne permettant pas la généralisation des résultats (population spécifique etc...) En effet, l'hétérogénéité et la complexité de prise charge des sujets en pratique clinique n'est pas fidèlement représentée (5).

La durée de traitement généralement inférieure à celle de la pratique médicale courante.

Le nombre de sujets nécessaires généralement insuffisant, ne permettant pas la détection des effets indésirables du traitement et conduisent donc à la mise en place de cohortes de pharmacovigilance.

Les conditions expérimentales imposées montrent que les patients ne sont pas traités de la même manière en pratique médicale (1,2).

Posent le problème des considérations éthiques. Il est difficile d'envisager qu'une population ne bénéficie pas d'un traitement efficace, ce pour la bonne marche d'un essai clinique.

EVALUATION DES PUBLICATIONS DES ECR

Il existe des moyens disponibles pour l'évaluation méthodique des ECR publiées afin de se faire sa propre idée sur les résultats qui découlent de ces essais. Plusieurs grilles de lecture critique des ECR sont disponibles telles que la grille Consort Statement version 2010, ou celle de Louis Rachid Salmi et al (27,28).

Le choix de la grille reste subjectif et dépend du lecteur.

CONCLUSION

Les ECR sont des études expérimentales permettant de mettre en évidence la supériorité d'un traitement par rapport à un autre (placebo ou traitement de référence). Ils constituent la clé de la médecine factuelle. La validité passe par une méthodologie rigoureuse pouvant assurer la comparabilité des groupes et la maîtrise des biais autant que faire se peut. La Randomisation, le double aveugle et l'analyse en intention de traiter sont des éléments permettant cette maîtrise. Les résultats présentés doivent être minutieusement évalués par le clinicien qui en appréciera la pertinence clinique.

REFERENCES

1. L'essai clinique contrôlé randomisé [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2007 [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/essai-clinique-contrôle-randomisé/>
2. Ernest P, Jandrain B, Scheen A. Forces et faiblesse des essais cliniques . Evolution en fonction de l'essor de la medecinepersonnalisee. Rev Médicale Liège [Internet]. 2015

- [cité 24 juin 2019];70(5-6). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/187206>
3. **Aj S.** COMMENT J'EXPLORE... Les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexions à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Médicale Liège*. 2006;61:260-6.
 4. **Aptel F, Cucherat M, Blumen-Ohana E, Denis P.** L'interprétation des essais cliniques. */data/revues/01815512/v34i10/S0181551211002968/* [Internet]. 30 nov 2011 [cité 24 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/676180>
 5. **Launois R, Trouiller J-B, Cabout E.** Comment mesurer l'efficacité en vie réelle ? *Ann Pharm Fr* [Internet]. 1 nov 2018 [cité 24 juin 2019];76(6):421-35. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450918301135>
 6. **Chabaud S, Cucherat M.** L'analyse en intention de traiter et analyse per protocole. *Médecine Thérapeutique* [Internet]. 1 juill 2007 [cité 24 juin 2019];13(4):298-303. Disponible sur: http://www.jle.com/en/revues/met/e-docs/lanalyse_en_intention_de_traiter_et_analyse_per_protocole_275942/article.phtml?tab=texte
 7. **Mechtouff L, Durieux P.** L'essai contrôlé randomisé. *Sang Thromb Vaiss* [Internet]. 1 janv 2012 [cité 26 juin 2019];24(1):41-8. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/lessai_controle_randomise_292432/article.phtml?tab=texte
 8. **Azorin J-M, Adida M, Blin O, Simon N, Fakra E, Cermolacce M, et al.** Comment le praticien doit-il interpréter les résultats d'un essai clinique ? *L'Encéphale* [Internet]. 1 déc 2016 [cité 24 juin 2019];42(6, Supplement):S26-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700617300507>
 9. **Laporte S, Mottier D.** Le nombre de sujets nécessaire. *Médecine Thérapeutique* [Internet]. 1 juill 2007 [cité 24 juin 2019];13(4):262-9. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/le_nombre_de_sujets_necessaire_275936/article.phtml?tab=texte
 10. **Laporte S, Quenet S, Mismetti P.** La randomisation. *Médecine Thérapeutique* [Internet]. 1 juill 2007 [cité 24 juin 2019];13(4):250-4. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/la_randomisation_275934/article.phtml?tab=texte
 11. **Gedda M.** Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés. *Kinésithérapie Rev* [Internet]. 1 janv 2015 [cité 24 juin 2019];15(157):28-33. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1779012314004306>
 12. **Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC.** The ClinicalTrials.gov results database--update and key issues. *N Engl J Med*. 3 mars 2011;364(9):852-60.
 13. **Sautenet B, Halimi JM, Caille A, Giraudeau B.** Les critères de jugement dans les essais randomisés : typologie, pertinence et importance de leur standardisation. Exemple de la néphroprotection. */data/revues/07554982/v44i11/S0755498215003954/* [Internet]. 27 nov 2015 [cité 24 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1018245>
 14. **Kassai B, Gueyffier F, Boissel J-P.** Critères intermédiaires et critères de substitution. *Médecine Thérapeutique* [Internet]. 1 juill 2007 [cité 24 juin 2019];13(4):279-86. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/criteres_intermediaires_et_criteres_de_substitution_275939/article.phtml?tab=texte
 15. **Tomlinson G, Detsky AS.** Composite End Points in Randomized Trials: There Is No Free Lunch. *JAMA* [Internet]. 20 janv 2010 [cité 25 juin 2019];303(3):267-8. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185214>
 16. **Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Busse JW, Bryant DM, Montori VM, Alonso-Coello P, et al.** Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol*. juill 2007;60(7):651-7; discussion 658-662.
 17. **Laporte S, Cucherat M.** Multiplicité des tests statistiques au cours d'un essai clinique Plus on cherche, plus on trouve.... *Médecine Thérapeutique* [Internet]. 1 juill 2007 [cité 23 juin 2019];13(4):293-7. Disponible sur: http://www.jle.com/en/revues/met/e-docs/multiplicite_des_tests_statistiques_au_cours_dun_essai_clinique_plus_on_cherche_plus_on_trouve_275941/article.phtml?tab=texte
 18. **Quenet S, Laporte S, Cucherat M.** Intervalle de confiance. *Médecine Thérapeutique* [Internet]. 1 juill 2007 [cité 28 juin 2019];13(4):270-3. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/intervalle_de_confiance_275937/article.phtml?tab=texte
 19. **Laporte S, Cucherat M, Mismetti P.** Méthodologie des essais cliniques : une perspective critique. *Médecine Thérapeutique* [Internet]. 1 janv 2006 [cité 24 juin 2019];12(1):19-28. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/methodologie_des_essais_cliniques_une_perspective_critique_267960/article.phtml?tab=texte
 20. **Cucherat M.** Les indices d'efficacité. *Médecine Thérapeutique* [Internet]. 1 juill 2007 [cité 23 juin 2019];13(4):274-8. Disponible sur: http://www.jle.com/en/revues/met/e-docs/les_indices_defficacite_275938/article.phtml?tab=texte
 21. **Lubsen J, Hoes A, Grobbee D.** Implications of trial results: the potentially misleading notions of number needed to treat and average duration of life gained. *Lancet Lond Engl*. 18 nov 2000;356(9243):1757-9.
 22. **Sedgwick P.** Clinical significance versus statistical significance. *BMJ* [Internet]. 14 mars 2014 [cité 27 juin 2019];348:g2130. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g2130>

23. **Herrmann F.** Statistiquement significatif : bénéfique pour le patient ? Rev Médicale Suisse [Internet]. 2015 [cité 27 juin 2019];11(459):308-9. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:55273>

24. **Heal CF, Buettner PG, Cruickshank R, Graham D, Browning S, Pendergast J, et al.** Does single application of topical chloramphenicol to high risk sutured wounds reduce incidence of wound infection after minor surgery? Prospective randomised placebo controlled double blind trial. BMJ. 15 janv 2009;338:a2812.

25. **Mismetti P, Laporte S.** Méthodologie des essais cliniques : pourquoi et pour qui ? Les notions essentielles à une lecture critique. Médecine Thérapeutique [Internet]. 1 juill 2007 [cité 28 juin 2019];13(4):236-9. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/methodologie_des_essais_cliniques_pourquoi_et_pour_qui_les_notions_essentiellees_a_une_lecture_critique_275932/article.phtml?tab=texte

26. **Adnet F, Jabre P, Lapostolle F.** Considérations éthiques liées à l'obtention du consentement pour la recherche biomédicale en situation d'urgence vitale. Médecine Thérapeutique [Internet]. 1 janv 2013 [cité 26 juin 2019];19(1):21-6. Disponible sur: http://www.jle.com/en/revues/met/e-docs/considerations_ethiques_liees_a_l'obtention_du_consentement_pour_la_recherche_biomedicale_en_situation_d'urgence_vitale_296313/article.phtml?tab=texte

27. **Schulz KF, Altman DG, Moher D.** CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ [Internet]. 24 mars 2010 [cité 28 juin 2019];340:c332. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>

28. **Salmi LR.** Lecture critique et communication médicale scientifique: Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique. Elsevier Masson; 2012. 491 p.