



Études de cohorte, essais cliniques randomisés, méta-analyse : quelle méthode pour quel résultat ?

Cohort study, controlled clinical trial, meta-analysis: what method for what benefit?

Mots-clés : Série hospitalière, Essai thérapeutique, Méta-analyse, Information attendue, Bénéfice clinique.

Keywords: *Hospital series, Clinical trial, Meta-analysis, Expected knowledge, Clinical benefit.*

M. Henry-Amar⁽¹⁾

Les progrès de la médecine moderne sont la conséquence de la conjonction de trois éléments principaux : l'expérience des médecins, l'amélioration quotidienne des connaissances biologiques sur le vivant, et la mise à disposition du plus grand nombre de techniques de plus en plus performantes. Cependant, sans une volonté affirmée de mise en commun des compétences de chacun au service de la société (des malades), le progrès "organisé" est impossible. C'est aujourd'hui une évidence ; c'est aussi une limite qu'il est difficile de franchir tant la "distance" entre des disciplines pourtant complémentaires est parfois importante. Par "distance", entendons la difficulté de chacun à appréhender la spécialité de l'autre, mais également le langage (ou jargon) intrinsèque à chaque discipline dont on peut se demander s'il n'est pas un frein (in)volontaire à sa diffusion.

Pour qu'une innovation, une fois rendue publique, soit diffusée et appliquée par la communauté scientifique et médicale, il faut que son intérêt (efficacité) ait été prouvé de manière indiscutable (médecine fondée sur la preuve). Cette preuve est, en général, le résultat d'une expérimentation scientifique claire qu'il serait possible, s'il en était besoin, de répéter de façon indépendante, dans les mêmes conditions, avec les mêmes résultats. Pour être interprétable, une expérience scientifique doit s'appuyer sur : un schéma expé-

1. *Unité de recherche clinique, centre François-Baclesse, 3, avenue Général-Harris, 14076 Caen Cedex 05.*

rimental le plus clair possible permettant de répondre à une question précise et une seule, une méthode de mesure et un critère de jugement objectifs, une méthode d'analyse simple, un nombre de sujets en expérience suffisant.

Parmi la masse d'informations médicales diffusées chaque jour, certaines s'appuient sur des observations, d'autres sont issues d'essais cliniques, d'autres, enfin, représentent une synthèse des données disponibles. L'intérêt et les limites de ces trois types d'information sont exposés ci-après.

Les différentes approches possibles en recherche clinique

Les études de cohorte

Les études de séries hospitalières sont à la recherche clinique ce que les études de cohorte sont à l'épidémiologie. Le parallèle est intéressant puisque l'approche est la même, à ceci près que :

- les épidémiologistes doivent le plus souvent constituer eux-mêmes leurs cohortes alors que les cliniciens disposent, de par leur activité quotidienne, de séries de patients bien identifiées ;
- les séries hospitalières sont presque exclusivement rétrospectives alors que les cohortes épidémiologiques sont en majorité prospectives.

Ainsi les systèmes d'information des structures hospitalières permettent-ils de retrouver (plus ou moins) facilement les patients venus consulter ou ayant été hospitalisés pour une pathologie définie. Il est alors aisé de créer une base de données patients spécifique dont l'exhaustivité dépend du niveau d'informatisation de la structure, des moyens mis en œuvre sur le plan du personnel technique dédié et du temps qui y est consacré par les cliniciens spécialistes de la pathologie. La liste des patients et les informations les concernant peuvent être obtenues soit à partir d'un fichier général comme, par exemple, celui de l'Enquête permanente cancer (EPC) des Centres de lutte contre le cancer (CLCC), soit à partir d'un fichier de service, soit encore à partir du fichier du Département d'information médicale (DIM), qui ne concerne que les malades hospitalisés.

Les informations disponibles par l'intermédiaire de ces outils sont souvent limitées et ne permettent presque jamais de répondre à une question clinique précise. Il est donc nécessaire de consulter à nouveau le dossier, ce qui pose les difficultés que chacun connaît : retrouver tous les dossiers des patients susceptibles d'être inclus dans l'étude, analyser le contenu des dossiers à la recherche de l'information, gérer la qualité inégale des dossiers quant à leur tenue et la précision de l'information colligée, etc. La tentation est alors grande (et compréhensible) de limiter le nombre de dossiers au strict minimum, le plus souvent laissé à l'appréciation du seul clinicien.

Il est ici nul besoin d'insister ; chacun aura compris que les séries hospitalières sont non exhaustives, biaisées (non représentatives), souvent de médiocre qualité, peu informatives, hétérogènes, etc. Pour autant, l'analyse des séries hospitalières, malgré tous les

inconvénients cités a son intérêt, qui se situe à plusieurs niveaux. La connaissance précise des caractéristiques cliniques et biologiques des patients pris en charge dans un service ou au sein d'un établissement permet aux cliniciens d'envisager leur participation à des études cliniques prospectives puisque l'un des prérequis est le nombre de patients susceptibles d'être inclus dans un laps de temps défini. Disposer des informations relatives aux modes de prise en charge des patients permet de quantifier les besoins d'une structure et ses recours aux différentes approches diagnostiques et thérapeutiques. Enfin, dans le cadre de protocoles internes écrits, l'analyse rétrospective des données de séries hospitalières permet une évaluation de la capacité de l'équipe médicale à les appliquer.

Lorsque l'objectif de l'étude n'est plus la mesure de l'efficacité d'un protocole donné mais la recherche de facteurs pronostiques de la réponse à un traitement, la survenue d'une récurrence ou la survie, l'analyse de séries hospitalières est une étape qu'il ne faudrait pas négliger. Il s'agit ici encore de se faire une idée sur les paramètres cliniques et/ou biologiques susceptibles d'interférer avec le critère de jugement. Cependant, les paramètres pris en compte n'ayant pas été mesurés et/ou recueillis selon un protocole précis, de nombreuses valeurs seront manquantes, limitant la validité et la fiabilité des résultats.

Les essais cliniques randomisés

Il s'agit d'études cliniques dont l'objectif est la comparaison de plusieurs (au minimum deux) approches (ou stratégies) thérapeutiques. Le traitement est attribué par tirage au sort.

Le concept du tirage au sort a été introduit par Fisher en 1923 [1], et le premier essai thérapeutique contrôlé a été proposé par Amberson en 1931 [2]. Le terme "placebo" a été utilisé pour la première fois par Diehl en 1938 [3], et la stratégie du double aveugle a été utilisée par le *Medical Research Council* en 1948 [4]. Au cours de ces 25 années, les bases de l'expérimentation scientifique en médecine ont été posées et l'essai thérapeutique randomisé a été affirmé comme un dogme incontournable. Le premier ouvrage français consacré au sujet date de 1970 et est le fruit de la collaboration entre deux polytechniciens et un médecin [5].

L'essai thérapeutique randomisé (ou contrôlé) est la seule méthode reconnue, capable de démontrer la supériorité, si elle existe, d'un traitement par comparaison à un autre, puisque l'attribution du traitement est faite de manière aléatoire. Les deux groupes de sujets recevant les deux traitements en expérience sont alors comparables pour toutes leurs caractéristiques connues, mesurables ou non, ou inconnues. Ce dogme a été quelquefois remis en question, en particulier depuis que la loi de 1988 impose de "dire la vérité au malade", c'est-à-dire de l'informer sur les conditions dans lesquelles le traitement va lui être proposé et de lui demander son "consentement éclairé" [6].

Lorsque la question posée est unique et le schéma thérapeutique clair, et si la différence attendue entre les deux traitements est importante, la mise en œuvre d'un essai thérapeutique randomisé est (relativement) aisée, à condition que la pathologie concernée ne

soit pas rare. Le nombre de sujets nécessaire est alors limité et la durée d'inclusion lui est proportionnelle. Inversement, lorsque la différence attendue est peu importante, le nombre de sujets à inclure peut atteindre, selon les exigences du protocole, des valeurs très importantes, parfois des milliers, ce qui est un frein compréhensible à sa réalisation. Les questions qu'il est alors impératif de se poser sont les suivantes : un tel essai est-il nécessaire ? Quel gain peut-on en attendre en termes de santé publique ? Le coût consenti par la communauté pour mettre en évidence une différence statistiquement significative est-il compensé par l'intérêt scientifique ou médical attendu et/ou le bénéfice pour les malades ?

Il faut parfois savoir passer outre la réalisation d'un essai thérapeutique randomisé comme étape obligée de la démonstration qu'un traitement (ou une stratégie thérapeutique) est supérieur à un(e) autre. Lorsqu'en 1979, Rosen et al. publient leurs résultats à partir d'une série de 31 malades atteints d'un ostéosarcome traités par chimiothérapie préopératoire, tout essai thérapeutique comparant cette chimiothérapie au traitement conventionnel est devenu contraire à l'éthique [7]. Une telle situation est rare mais pourrait ne pas devenir exceptionnelle si les nouvelles thérapeutiques ciblées ajoutées aux connaissances acquises ou à venir sur la carte d'identité des tumeurs tiennent leurs promesses.

Les essais cliniques, même ceux réalisés "dans les règles", peuvent ne pas répondre à la question posée. Certains essais ne permettent pas de conclure, le plus souvent par manque de puissance (nombre de patients inclus insuffisant, hypothèses mal définies). Il peut également arriver que les résultats de plusieurs essais soient discordants, rendant toute synthèse difficile, voire impossible.

La place des méta-analyses

La méta-analyse est une démarche, plus qu'une simple technique, qui a pour but de combiner les résultats de plusieurs essais thérapeutiques pour en faire une synthèse reproductible et quantifiée. Cette synthèse produit un gain de puissance statistique dans la recherche de l'effet d'un traitement, une précision optimale dans l'estimation de la taille de l'effet et permet, en cas de résultats apparemment discordants des essais considérés séparément, d'obtenir une vue globale de la situation [8-10].

Le terme "méta-analyse" a été introduit en 1976 par Glass [11]. Cette technique s'est tout d'abord développée dans le domaine des sciences sociales et de l'éducation avant de faire son apparition en médecine. L'un des premiers travaux de ce genre a été une méta-analyse sur les anticoagulants oraux dans le post-infarctus, réalisée par Leizorovicz et Boissel en 1983 [12]. Un autre travail qui fait date est celui de Yusuf et al. sur les bêtabloquants après infarctus du myocarde [13]. Pourtant, le concept est ancien [14]. Les premiers travaux s'intéressant à la problématique de la combinaison des résultats de plusieurs expériences indépendantes ont été conduits par Cochran en 1954 [15]. Après Fisher qui, en 1932, proposait une méthode pour combiner les valeurs de p , celle publiée par Mantel et Haenszel en 1959 deviendra l'une des principales méthodes de ce domaine [16].

L'intérêt porté à la méta-analyse des essais thérapeutiques s'est particulièrement développé depuis ces vingt dernières années [17]. Le succès acquis par cette technique provient surtout du fait que la méta-analyse répond à un besoin ressenti par de nombreux acteurs de santé, du médecin prescripteur au décideur de santé publique [18]. La somme des connaissances sur lesquelles doivent maintenant se fonder les décisions médicales, et en particulier les choix thérapeutiques, croît sans cesse. Les médecins ont de plus en plus besoin de données synthétiques qui intègrent efficacement l'ensemble des informations existantes pour assurer une base rationnelle à leur décision (médecine fondée sur le niveau de preuve).

Une méta-analyse est le plus souvent justifiée dans la mesure où il est difficile, voire impossible, de répondre à la question posée par une simple revue des résultats des essais publiés dans la littérature [19-23]. Lorsque le bénéfice éventuel d'un nouveau traitement sur la survie est inférieur à 10 %, le nombre de sujets qu'il est nécessaire d'inclure dans une étude dépasse souvent le millier alors que, pour la plupart des essais randomisés publiés, le nombre de patients inclus est insuffisant pour mettre en évidence une telle différence.

Ainsi la méta-analyse est-elle devenue indispensable à quiconque souhaite intégrer efficacement dans sa pratique les résultats de la recherche thérapeutique. Il reste de nombreux domaines de la thérapeutique où la synthèse des connaissances existantes reste à faire. Cependant, la réalisation d'une méta-analyse n'est pas une tâche aussi simple qu'elle pourrait le paraître. La simple analyse d'une agrégation de plusieurs résultats publiés sur la comparaison de deux traitements administrés dans une pathologie donnée est aujourd'hui dépassée. Cette approche permet tout au plus de se faire une idée de l'amplitude de la réponse. La méthode de choix est l'agrégation de données individuelles issues aussi bien d'essais publiés que d'essais non publiés pour limiter au maximum les biais inhérents à toute synthèse. L'agrégation de données individuelles permet aussi de réanalyser les résultats de chacun des essais selon une méthodologie uniforme. Les travaux de méta-analyse sont ainsi devenus des travaux de recherche à part entière que seules certaines équipes spécialisées sont capables de conduire correctement.

Les limites des méta-analyses tiennent à la méthode elle-même. Il peut arriver que les essais inclus dans l'analyse le soient parce qu'ils posent la même question, alors que leur approche est très différente. Par ailleurs, les méta-analyses sont le plus souvent limitées dans leur objectif, qui est de répondre à une question majeure, alors que le sujet d'intérêt porte sur une catégorie particulière de malades (sous-groupe) pour lesquels les informations sont peu fiables.

Discussion

La place des études d'observation (séries hospitalières ou cohortes) dans l'évaluation de l'efficacité ou de la toxicité des traitements est un sujet persistant de controverse [24]. La discussion a été relancée en 2000 par la parution simultanée dans le *New England Journal*

of Medicine de deux publications comparant les résultats obtenus à partir de méta-analyses séparées d'études de cohortes et d'essais thérapeutiques randomisés [25, 26]. Globalement, les auteurs de ces deux articles montrent que, dans la plupart des situations traitées, les résultats obtenus à partir d'études de cohortes sont très proches de ceux issus d'essais thérapeutiques randomisés. Ils concluent que les méta-analyses d'études d'observation peuvent apporter des informations valides sur l'efficacité des traitements étudiés. Dans le même numéro, Pocock et Elbourne ont publié, à la demande du comité de rédaction, un éditorial dans lequel ils soulignent les avantages et les limites de chacune des approches [27]. Il apparaît utile de les rappeler. La sélection des études incluses dans une méta-analyse dépend de la qualité de l'article publié rapportant les résultats obtenus : sélection des sujets ; définition de la pathologie et des moyens employés pour établir le diagnostic ; précision sur les traitements, les doses, la voie et le rythme d'administration, leur durée ; précision sur le protocole appliqué, la surveillance, la mesure du critère de jugement, etc. Certaines études ne sont jamais publiées, en particulier celles dont les résultats sont négatifs ou contredisent les hypothèses de départ. Cette critique prévaut surtout pour les essais thérapeutiques. Cette hétérogénéité, qu'il est impossible de maîtriser, vaut aussi bien pour les essais thérapeutiques randomisés que pour les études de cohortes. Cependant, ces dernières ont un défaut majeur : leur protocole n'est jamais expérimental. Pour chacun des patients inclus dans une étude de cohorte, le traitement est le plus souvent attribué selon des critères propres à l'institution (mais les protocoles thérapeutiques sont de plus en plus souvent écrits) en tenant compte des caractéristiques particulières du malade, ce qui fait que le résultat observé peut être biaisé, c'est-à-dire ne pas seulement refléter l'effet du traitement. Même s'il est possible de tenir compte, dans l'analyse statistique, des facteurs de confusion identifiés, il est impossible d'affirmer que ces ajustements sont corrects ou que tous les facteurs susceptibles d'interférer avec le résultat ont bien été pris en compte. Seul un essai thérapeutique randomisé permet une estimation non biaisée de l'efficacité d'un nouveau traitement. Encore faut-il qu'un tel essai puisse être entrepris dans de bonnes conditions, qu'il soit faisable, qu'un contrôle de qualité soit prévu, qu'il ait la puissance statistique nécessaire pour produire un résultat fiable et convaincant.

Les autorités sanitaires – l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en France et l'*European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMA) – au niveau européen, fondent principalement (mais pas seulement) leurs décisions d'attribution d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) sur les résultats d'essais thérapeutiques randomisés de bonne qualité, et les comités éditoriaux des journaux scientifiques et médicaux sont devenus méfiants vis-à-vis des évaluations thérapeutiques résultant de données issues de séries hospitalières [28]. Dans certaines situations, cependant, par exemple les études de toxicité à long terme (phase IV) ou l'analyse de facteurs de risque de complications à distance, le recours aux études de cohortes, même rétrospectives, peut se révéler indispensable. C'est en particulier le cas lorsque les événements

étudiés sont rares. D'autres situations peuvent être incompatibles avec la réalisation d'un essai thérapeutique comme, par exemple, lorsque des considérations éthiques rendent impossible un tirage au sort entre deux approches thérapeutiques.

Conclusion

Le dogme de l'essai thérapeutique roi, souvent attaqué par ceux qui réclament une approche plus humaine, moins technologique, de la prise en charge des malades, n'est pas prêt de s'écrouler. Le doute n'est pas permis quant à son utilité dans l'immense majorité des situations où un nouveau traitement doit faire la preuve de son efficacité. Encore faut-il qu'il soit conduit selon les règles des bonnes pratiques cliniques ou statistiques [29]. Bien que moins onéreuses et souvent de réalisation plus rapide, les études de séries hospitalières doivent être réservées aux situations dans lesquelles les essais thérapeutiques randomisés ne peuvent être raisonnablement entrepris. Quant aux méta-analyses, même les plus rigoureuses sur le plan scientifique, elles ne peuvent, pas plus que les études de cohortes, remplacer les essais thérapeutiques randomisés. Leur utilité, cependant, n'a pas à être mise en cause, mais les informations qu'elles apportent doivent être considérées comme une valeur ajoutée à celles produites par les essais thérapeutiques randomisés.

Références bibliographiques

- [1] Fisher RA, MacKenzie WA. *Studies in crop variation: II. The manurial response of different potato varieties.* *J Agric Sci* 1923;13:311.
- [2] Amberson JB Jr, McMahon BT, Pinner M. *A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis.* *Am Rev Tuberc* 1931;24:401.
- [3] Diehl HS, Baker AB, Cowan DW. *Cold vaccines: an evaluation based on a controlled study.* *JAMA* 1938;111:1168.
- [4] Medical Research Council. *Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a medical research Council investigation.* *Br Med J* 1948;2:769.
- [5] Schwartz D, Flamant R, Lellouch J. *L'essai thérapeutique chez l'homme.* Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1970.
- [6] Code de la santé publique, articles L.1121-1 à L.1126-7 et R.1121-1 à R.1125-4 (<http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnCode?code=CSANPUNL.rcv>).
- [7] Rosen G, Marcove RC, Caparros B, Nirenberg A, Kosloff C, Huvos AG. *Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery.* *Cancer* 1979;43:2163.
- [8] D'Agostino RB, Weintraub M. *Meta-analysis: a method for synthesizing research.* *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:605.
- [9] Boissel JP. *Méta-analyse des essais cliniques; intérêts et limites.* *Arch Mal Cœur Vaisseaux* 1994;87:11.
- [10] Boissel JP, Blanchard J, Panak E, Peyrieux JC, Sacks H. *Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. Summary of a panel discussion.* *Controlled Clin Trials* 1989;10:254.
- [11] Glass GV. *Primary, secondary and meta-analysis of research.* *Educational Researcher* 1976;5:3.
- [12] Leizorovicz A, Boissel JP. *Oral anticoagulant in patients surviving myocardial infarction. A new approach to old data.* *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:333.

- [13] Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight T. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progr Cardiovasc Dis* 1985;27:335.
- [14] Solari ME, Wheatley D. A method of combining the results of several clinical trials. *Clin Trials J* 1966;3:537.
- [15] Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954;10:101.
- [16] Mantel N, Haenszel WM. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst* 1959;22:719.
- [17] Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: state of the science. *Epidemiol Reviews* 1992;14:154.
- [18] Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *Br Med J* 1994;309:597.
- [19] Clarke M, Stewart L, Pignon JP, Bijnens L. Individual patient data meta-analyses in cancer. *Br J Cancer* 1998;77:2036.
- [20] Pignon JP, Hill C. Meta-analysis of randomized clinical trials in oncology. *Lancet Oncol* 2001;2:475.
- [21] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992;339:1-15.
- [22] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992;339:71-85.
- [23] Peto R. Why do we need systematic overviews of randomized trials? *Stat Med* 1987;6:233.
- [24] Byar DP. Why data bases should not replace randomized clinical trials? *Biometrics* 1980;36:337.
- [25] Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878.
- [26] Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887.
- [27] Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 2000;342:1907.
- [28] Editorial. Observational studies versus randomized trials? *N Engl J Med* 2000;342:1845.
- [29] EMEA. Human medicines. International Conference on Harmonization (ICH) (<http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>).