



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



MÉDECINE BASÉE SUR LES PREUVES

## L'essai randomisé en cluster



Cluster randomised trials

A. Caille<sup>a,b,c</sup>, C. Leyrat<sup>a,b</sup>, B. Giraudeau<sup>a,b,\*,c</sup>

<sup>a</sup> Inserm, UMR-S 738, faculté de médecine René-Descartes Paris-5, site Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75004 Paris, France

<sup>b</sup> Inserm, CIC 202, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

<sup>c</sup> Université François-Rabelais de Tours, PRES Centre – Val-de-Loire université, 37000 Tours cedex, France

Reçu le 21 mai 2013 ; accepté le 12 juillet 2013

Disponible sur Internet le 22 novembre 2013



Un essai randomisé en cluster est un essai dans lequel l'attribution aléatoire des traitements (ou des interventions) se fait au niveau de clusters (ou groupes) de participants, plutôt que des participants eux-mêmes [1]. Ce schéma expérimental a connu son plein essor au cours des 20 dernières années [2]. Les essais randomisés en cluster font même l'objet d'une extension du CONSORT Statement [3]. Le CONSORT Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials) ainsi que ses extensions regroupent les recommandations de rédaction, spécifiques à chaque type d'essai, ayant pour but l'amélioration de la qualité de la rédaction des articles [4].

### Pourquoi randomiser des clusters ?

Afin de diminuer les coups de soleil dans l'enfance, Naldi et al. [5] ont évalué l'impact d'un programme éducatif dispensé par les enseignants. Ce sont des écoles qui ont été randomisées, même si le critère de jugement principal

était la prévalence des coups de soleil rapportée par les élèves. Le choix de randomiser des écoles plutôt que des élèves était un choix naturel car le programme scolaire concernait l'ensemble du personnel et s'appliquait à l'école entière. Dans cet exemple, l'unité de randomisation était donc l'école, l'intervention s'appliquait aux enseignants, et le critère de jugement était mesuré au niveau des élèves.

La randomisation de clusters s'impose également bien souvent d'elle-même lorsqu'on évalue la mise en place de recommandations médicales ou d'une nouvelle organisation de la prise en charge des patients, situations dans lesquelles on randomise des médecins ou services médicaux. Par exemple, Griffiths et al. [6] ont évalué l'impact de recommandations associées à une action de formation destinées aux médecins généralistes afin d'améliorer la prise en charge du psoriasis en médecine générale et de limiter les recours non pertinents à un dermatologue. Dans cet essai, l'intervention testée s'appliquait au médecin généraliste, et plus précisément ce sont les cabinets de médecine générale qui ont été randomisés (165 cabinets pour 531 médecins), bien que l'évaluation du critère de jugement (i.e. la proportion de recours pertinents) se faisait au niveau des patients. Dans cet essai comme dans celui de Naldi et al., randomiser des patients ou des élèves aurait été source de contamination inter-groupes car il aurait été difficile de ne pas

\* Auteur correspondant. Inserm, CIC 202, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France.

Adresse e-mail : [bruno.giraudeau@univ-tours.fr](mailto:bruno.giraudeau@univ-tours.fr) (B. Giraudeau).

appliquer les recommandations de prise en charge du psoriasis aux patients du groupe témoin ou de demander aux enseignants de n'enseigner le programme éducatif qu'à une partie des élèves. De même, lorsqu'on étudie des agents contagieux, la randomisation de clusters est appropriée, car elle permet d'éviter la contamination inter-groupes (au sens médical du terme) et d'évaluer l'effet direct et indirect d'une intervention : quand on évolue au milieu de sujets non atteints de la pathologie contagieuse, on n'est pas à même de la contracter [7]. C'est la raison pour laquelle Chosidow et al. [8] ont randomisé des familles pour évaluer l'efficacité de l'ivermectine dans le traitement de la pédiculose résistante. De la même façon, pour évaluer l'efficacité prophylactique de la rifampicine dans la prévention de la lèpre au Bangladesh, Moet et al. [9] ont randomisé des clusters de sujets correspondant au premier cercle des cas index récemment diagnostiqués. On peut aussi être conduit à randomiser des clusters lorsqu'il existe un risque de contamination entre les groupes de traitement induit par un « effet troupeau » (*herd effect*) [10]. Ainsi, Hunter et al. [11] ont randomisé des classes d'enfants afin d'évaluer l'impact d'une action de promotion du port du chapeau pour se protéger du soleil floridien : dans un tel contexte, le mimétisme aurait induit une forte contamination inter-groupes qui aurait été délétère si on avait randomisé des élèves plutôt que des classes.

## Quelles unités de randomisation ?

Toute unité sociale correspondant à un groupe de participants peut être randomisée [1]. Cependant, force est de constater que le plus souvent, les clusters correspondent à des cliniciens, des cabinets libéraux, des unités de soins ou hôpitaux : c'est le type de cluster identifié dans 90% des essais inclus dans la revue d'Eldridge et al. [12]. À noter qu'on randomise également des zones géographiques (e.g., Soofi et al. [13] ont randomisé des zones géographiques attachées à des centres de soins primaires pour évaluer l'efficacité de la chlorhexidine dans la prévention de l'omphalite), des écoles [1], des familles ou cercles de proches [8,9], voire des clusters plus atypiques telles des stations de ski [14]...

## Quels sont les types d'interventions évaluées ?

Edwards et al. distinguent les interventions qui s'appliquent à l'échelon du cluster (il parle alors de « cluster-cluster trial ») de celles qui s'appliquent à l'échelon individuel (*cluster-individual trial*) [15]. La mise en place de recommandations médicales correspond clairement à la première situation ; le traitement de la pédiculose, de la gale ou de la lèpre correspond davantage à la seconde. Outre cette spécificité, nombre d'interventions étudiées correspondent à la mise en place d'organisations nouvelles, de recommandations, ou à des programmes d'éducation, autant d'interventions qui ne permettent pas de mettre en place un aveugle, ni pour les participants, ni pour ceux qui prennent en charge ces participants. Enfin, une autre particularité des essais en cluster est que pour certaines interventions,

il n'est pas possible d'échapper à l'intervention. C'est par exemple le cas pour les actions de prévention s'appuyant sur un plan de communication, comme dans l'étude de Walkosz et al. où pour sensibiliser au risque de cancer cutané, des messages imprimés, électroniques et visuels étaient diffusés dans les stations de ski du groupe expérimental, contrairement à celles du groupe témoin [14].

## Quelle est la nature du consentement des participants ?

Ce dernier exemple d'une campagne de prévention pose clairement la question de la nature du consentement des participants qui sont inclus puisque dans cette situation, les participants ne peuvent pas échapper à l'intervention à l'étude (impossible en effet de se soustraire à une campagne d'information). Hutton [16] distingue ainsi trois niveaux de consentement pour les essais en cluster :

- consentement à ce que des données collectées en routine soient utilisées à des fins de recherche ;
- consentement à ce qu'on recueille des données complémentaires (éventuellement au moyen d'examen invasifs) ;
- consentement à être exposé ou non à l'intervention étudiée.

Les aspects éthiques des essais en cluster soulèvent des questions très spécifiques [17], au point que des recommandations internationales viennent d'être éditées [18,19]. En France, la loi Jardé envisage explicitement que dans certaines études, dont les essais en cluster, on puisse ne pas recueillir le consentement pour des raisons méthodologiques ([http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PPL\\_Jarde\\_1204.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PPL_Jarde_1204.pdf) – Consulté le 15 Mai 2013).

## Quelles spécificités statistiques ?

La randomisation de clusters induit une structure hiérarchique des données : les participants sont emboîtés dans les clusters. Ainsi, en randomisant des médecins, les patients inclus dans l'étude sont emboîtés dans l'unité médecin ; en randomisant des écoles, les élèves sont emboîtés dans l'unité école ; en randomisant des zones géographiques, les habitants d'une zone géographique sont emboîtés dans l'unité zone géographique... Il existe alors une corrélation entre les participants d'un même cluster, corrélation qui reflète le degré de ressemblance (en termes de critère de jugement) entre les participants d'un même cluster. Cette corrélation est généralement faible (0,048 en médiane [20]) mais doit cependant être prise en compte à deux étapes. D'une part, lors du calcul d'effectif : la corrélation induit une augmentation de l'effectif requis par rapport à un essai à randomisation individuelle. Si le calcul d'effectif ne tient pas compte de cette corrélation, l'essai n'a pas la puissance statistique escomptée. D'autre part, au moment de l'analyse : la corrélation doit être prise en compte au moyen de méthodes *ad hoc*, sous peine d'augmenter le risque de conclure à tort à une différence entre les groupes de traitement.

## Quelles limites aux essais en cluster ?

Une des limites des essais en cluster est le risque de biais, et donc de manque de validité interne [21–23]. La raison tient à ce que souvent la chronologie usuelle de l'essai randomisé n'est pas respectée. Dans un essai en cluster, bien souvent on sélectionne les clusters (par exemple, les médecins), on les randomise, puis on inclut les participants. En procédant de la sorte, l'étude est sujette à des biais de sélection : il est possible qu'on recrute moins de participants dans un des groupes, et il est possible qu'on ne recrute pas les mêmes participants dans les deux groupes. La raison en est simple : au moment du recrutement, on connaît le groupe auquel le participant sera alloué du fait que l'intervention à l'étude ne permet pas, bien souvent, de mettre en place un quelconque aveugle. Consciemment ou inconsciemment, cela peut influencer la décision du médecin d'inclure le patient (lorsque ce sont des médecins qui sont randomisés), comme cela peut influencer la volonté du patient à être inclus. Puffer et al. [20] préconisent que l'identification des participants soit faite avant la randomisation des clusters, mais c'est parfois difficile, voire impossible. Par ailleurs, le principe d'intention de traiter, qui veut que chaque unité randomisée soit incluse dans l'analyse, est parfois bien difficile à appliquer pour les essais en cluster, notamment quand les participants sont recrutés après la randomisation des clusters. Dans cette situation, les clusters sans participant sont écartés de l'analyse, ce qui revient donc à exclure de l'analyse des unités randomisées [22].

## Conclusion

L'essai en cluster est le schéma expérimental adapté chaque fois que l'on craint une contamination inter-groupes, quelle qu'en soit la raison (contagiosité, effet troupeau, contamination induite par les professionnels...). Ce schéma d'étude a cependant des limites, et ne doit donc être retenu que lorsque les contraintes de l'intervention à l'étude ou des participants à inclure l'imposent.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Donner A, Klar N. Design and analysis of cluster randomization trials in health research. London: Arnold; 2000.
- [2] Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2004;328:702–8.
- [3] Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Group CONSORT. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2012;345:e5661.
- [4] Lorette G, Maruani A. Les recommandations CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials). *Ann Dermatol Venerol* 2013;140:431–5.
- [5] Naldi L, Chatenoud L, Bertuccio P, Zinetti C, Di Landro A, Scotti L, et al. Improving sun-protection behavior among children: results of a cluster-randomized trial in Italian elementary schools. The "SoleSi SoleNo-GISED" Project. *J Invest Dermatol* 2007;127:1871–7.
- [6] Griffiths CEM, Taylor H, Collins SI, Hobson JE, Collier PA, Chalmers RJG, et al. The impact of psoriasis guidelines on appropriateness of referral from primary to secondary care: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155:393–400.
- [7] Hayes RJ, Alexander ND, Bennett S, Cousens SN. Design and analysis issues in cluster-randomized trials of interventions against infectious diseases. *Stat Methods Med Res* 2000;9:95–116.
- [8] Chosidow O, Giraudeau B, Cottrell J, Izri A, Hofmann R, Mann SG, et al. Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N Engl J Med* 2010;362:896–905.
- [9] Moet FJ, Pahan D, Oskam L, Richardus JH, COLEP Study Group. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:761–4.
- [10] Hahn S, Puffer S, Torgerson DJ, Watson J. Methodological bias in cluster randomised trials. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:10.
- [11] Hunter S, Love-Jackson K, Abdulla R, Zhu W, Lee JH, Wells KJ, et al. Sun protection at elementary schools: a cluster randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:484–92.
- [12] Eldridge SM, Ashby D, Feder GS, Rudnicka AR, Ukoumunne OC. Lessons for cluster randomized trials in the twenty-first century: a systematic review of trials in primary care. *Clin Trials* 2004;1:80–90.
- [13] Soofi S, Cousens S, Imdad A, Bhutto N, Ali N, Bhutta ZA. Topical application of chlorhexidine to neonatal umbilical cords for prevention of omphalitis and neonatal mortality in a rural district of Pakistan: a community-based, cluster-randomised trial. *Lancet* 2012;379:1029–36.
- [14] Walkosz BJ, Buller DB, Andersen PA, Scott MD, Dignan MB, Cutter GR, et al. Increasing sun protection in winter outdoor recreation a theory-based health communication program. *Am J Prev Med* 2008;34:502–9.
- [15] Edwards SJ, Braunholtz DA, Lilford RJ, Stevens AJ. Ethical issues in the design and conduct of cluster randomised controlled trials. *BMJ* 1999;318:1407–9.
- [16] Hutton JL. Are distinctive ethical principles required for cluster randomized controlled trials? *Stat Med* 2001;20:473–88.
- [17] Giraudeau B, Caille A, Le Gouge A, Ravaud P. Participant informed consent in cluster randomized trials: review. *PLoS One* 2012;7:e40436.
- [18] Weijer C, Grimshaw JM, Eccles MP, McRae AD, White A, Brehaut JC, et al. The Ottawa statement on the ethical design and conduct of cluster randomized trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001346.
- [19] Taljaard M, Weijer C, Grimshaw JM, Eccles MP, Ottawa Ethics of Cluster Randomised Trials Consensus Group. The Ottawa Statement on the ethical design and conduct of cluster randomised trials: precis for researchers and research ethics committees. *BMJ* 2013;346:f2838.
- [20] Campbell MK, Fayers PM, Grimshaw JM. Determinants of the intracluster correlation coefficient in cluster randomized trials: the case of implementation research. *Clin Trials* 2005;2:99–107.
- [21] Puffer S, Torgerson D, Watson J. Evidence for risk of bias in cluster randomised trials: review of recent trials published in three general medical journals. *BMJ* 2003;327:785–9.
- [22] Eldridge S, Ashby D, Bennett C, Wakelin M, Feder G. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. *BMJ* 2008;336:876–80.
- [23] Giraudeau B, Ravaud P. Preventing bias in cluster randomised trials. *PLoS Med* 2009;6:e1000065.