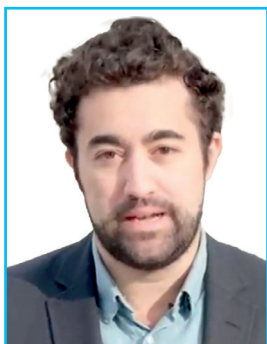


I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Astuces pour analyser le groupe contrôle d'une étude



T. PEZEL

Service de Cardiologie,
CHU Lariboisière, PARIS;
Unité Inserm-UMR 942, PARIS.

Dans la littérature, la quasi-totalité des articles que nous rencontrons correspond à des études dites comparatives. Cela signifie que l'on évalue l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle intervention (thérapeutique le plus souvent) réalisée dans un groupe, comparativement à un groupe qui ne reçoit pas cette nouvelle intervention. Or, cela signifie que l'on ne mesure jamais "l'efficacité propre" de la nouvelle intervention mais simplement la différence d'efficacité qu'elle entraîne par rapport au groupe contrôle. On imagine alors aisément que toute modification touchant le groupe contrôle entraînera immédiatement une variation du résultat principal de l'étude...

Ainsi, l'objectif de cet article vise à présenter le principe de groupe contrôle, en insistant sur les points clés permettant de s'assurer de sa bonne qualité pour limiter le risque de biais dans l'étude.

■ Principe d'un groupe contrôle

Le principe de base d'une étude clinique comparant 2 groupes est que ces 2 groupes doivent être identiques en tous points (même moyenne d'âge, même proportion d'hommes et de femmes...) à l'exception de l'intervention étudiée. Tout l'intérêt étant que, si justement l'on parvient à mettre en évidence une différence entre les 2 groupes sur la mesure du critère de jugement, il sera d'autant plus "fiable" d'attribuer cette différence à la nouvelle intervention réalisée, car seule différence entre les 2 groupes.

En termes techniques, on dit que l'existence d'un groupe contrôle permet de "**contrôler les facteurs de confusion potentiels**".

En pratique, il existe 2 types de groupe contrôle : intervention de référence (*gold standard*) ou placebo.

● Si le groupe contrôle est un placebo

>>> Définition

Il est important de savoir que, pour réaliser une étude dans laquelle le groupe contrôle est le placebo, **il faut nécessairement qu'il n'existe pas de traitement de référence** pour la pathologie étudiée. En effet, sinon, cela ne serait pas éthique pour le groupe contrôle d'utiliser un placebo, car cela entraînerait un risque de perte de chance évitable.

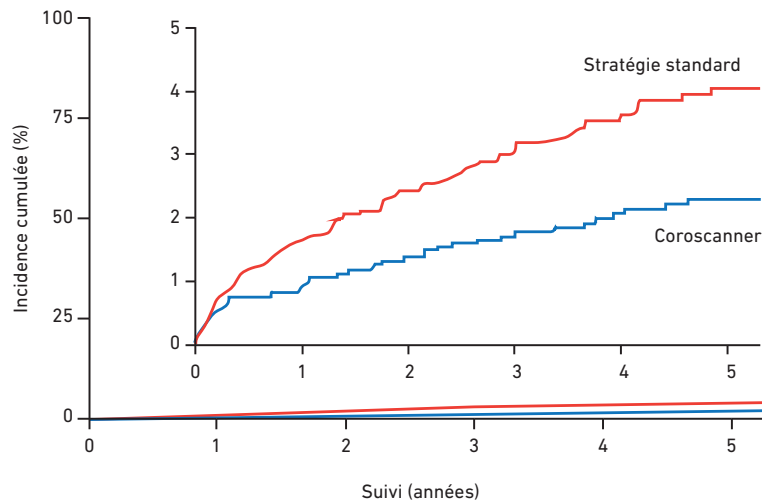
>>> Connaître la technique du double placebo

C'est une technique fréquemment utilisée dans les études thérapeutiques médicamenteuses afin de **maintenir le double aveugle** alors que l'on compare 2 interventions qui n'ont pas la même voie d'administration (par exemple, un antiagrégant plaquettaire *per os* comparé à un traitement par héparine administré par voie parentérale).

En pratique, chaque patient reçoit une seringue et une pilule d'aspect identique (exemple : injection médicament A [héparine] + placebo B en comprimés *versus* médicament B en comprimés [antiagrégant plaquettaire] + placebo A en injection). Ainsi, les 2 bras de l'étude sont indifférenciables car, *in fine*, chaque patient reçoit le même nombre de comprimés ou d'injections. Mais attention aux faux-amis : **la technique du "double placebo" s'emploie précisément lorsque le groupe contrôle correspond à un traitement de référence !** Il ne s'agit pas d'une étude comparée contre placebo.

● Si le groupe contrôle est une intervention de référence

Il est absolument capital de se questionner sur le caractère "véritablement de référence" du bras dit *gold standard*. En effet, nous devons systématiquement, à la lecture de l'article, avoir l'obsession de bien comprendre comment est défini ce groupe contrôle afin de ne pas passer



Étape 1 : analyse des résultats.

- Cette figure correspond au résultat principal de l'étude qui conclut à une **réduction significative de 41 % de survenue du critère principal composite (mortalité cardiovasculaire ou infarctus myocardique) en faveur d'une "stratégie coroscaner"** par rapport à une "stratégie standard" pour le diagnostic de maladie coronaire devant un angor stable (Hazard ratio [HR]: 0,59; IC 95 %: 0,41-0,84; $p = 0,004$).
- Le résultat est statistiquement sans appel avec une p value = 0,004 très basse bien inférieure à 5 %. À première vue, cela emporte clairement la conviction d'un impact clinique du coroscaner pour le diagnostic de maladie coronaire. Cette étude avait d'ailleurs suscité un grand enthousiasme en faveur du coroscaner lors de sa présentation à l'ESC 2018 à Munich...

Étape 2 : vérification du groupe contrôle pour s'assurer de la fiabilité des résultats.

- Cependant, il est important d'aller **vérifier la partie "méthode" de l'article** pour préciser ce que les auteurs appellent "stratégie standard". Or, dans la partie méthode, les auteurs précisent simplement que, dans le bras "stratégie standard", le clinicien est libre de choisir le mode d'évaluation qu'il juge adapté parmi les différents tests d'ischémie non invasifs, sans les citer et sans en donner les proportions de réalisation.
- Il est donc nécessaire d'aller plus loin **en allant chercher la véritable définition du groupe contrôle dans les supplementary data** de l'article (données non publiées dans l'article mais accessibles en ligne sur le [website de l'éditeur](#)). Nous trouvons alors les détails définissant le bras "stratégie standard" avec: "la stratégie de soins standard consistait **principalement en un ECG d'effort (environ 90 %)** et peu de patients (environ 10 %) ont subi un test d'imagerie de stress de type échocardiographie, IRM ou scintigraphie."
- En résumé: on pourrait donc conclure que **le résultat positif de cette étude s'expliquerait avant tout par le choix du groupe contrôle avec ECG d'effort, clairement sous-optimal** comparé à la performance diagnostique des tests d'imagerie, comme l'attestent de nombreuses études.

Comment analyser l'impact sur l'étude d'une différence du groupe contrôle par rapport au groupe testé ?

En pratique, le tableau 1 d'une étude permet de vérifier que chaque caractéristique cliniquement pertinente de la population étudiée (chaque ligne du tableau) est bien correctement répartie entre les 2 groupes. En effet, en cas de caractéristique mal répartie entre les 2 groupes (comme par exemple beaucoup plus de patients diabétiques dans un groupe que dans l'autre), il existe un risque de biais de sélection (cf. "Comment analyser le tableau 1 des caractéristiques initiales de la population d'une étude?", *Réalités cardiologiques* n° 347).

Conclusion

Avant de conclure sur les résultats d'une étude comparative, il est capital d'évaluer systématiquement le caractère "suffisamment optimal" du groupe contrôle. Pour ce faire, nous vérifierons dans les parties *Méthode* et *Résultats* de l'article **comment était défini précisément ce groupe contrôle, afin de s'assurer que le groupe contrôle ne présente pas une gravité supplémentaire ou une prise en charge sous-optimale par rapport au groupe testé**. En effet, toute faiblesse du groupe contrôle entraîne un risque de biais qui limiterait de façon nette la **validité interne** (fiabilité) des résultats de l'étude.

POUR EN SAVOIR PLUS

- SCOT-HEART Investigators, NEWBY DE, ADAMSON PD, BERRY C *et al.* for the SCOT-HEART Investigators. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2018;379:924-933.
- SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D *et al.* for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010; 340: C332.
- PEZEL T. *Réussite à la lecture critique d'article scientifique*. Paris, ed. Estem-Vuibert. 2018; 4^e édition.

Encadré 1 : Exemple du groupe contrôle critiquable de l'étude SCOT-HEART qui évaluait l'impact clinique du coroscaner sur le risque d'infarctus du myocarde à 5 ans (étude SCOT-HEART, *NEJM*, 2018).

à côté d'un groupe de référence non optimal (**encadré 1**).

Pour bien comprendre, une façon pas très honnête d'obtenir un résultat statistiquement significatif pour un nouveau traitement comparé au traitement de référence est de disposer d'un groupe contrôle plus grave ou moins bien traité,

autrement dit moins optimal que le groupe du nouveau traitement. En effet, lorsqu'une différence est mise en évidence entre le groupe testé et le groupe contrôle, cela peut simplement être lié au fait "d'handicaper le groupe contrôle", donnant alors l'impression d'une efficacité du nouveau traitement dans la conclusion de l'article...