

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Pourquoi souvent préférer une étude multicentrique à une étude monocentrique ?



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

En recherche, les études cliniques peuvent être séparées en deux grandes catégories : les études monocentriques réalisées sur un seul centre de recrutement et les études multicentriques incluant plusieurs centres. En pratique, il est fréquent de valoriser plutôt l'étude multicentrique que l'étude monocentrique, notamment par rapport au niveau de publication correspondant. En effet, il est admis qu'une étude multicentrique, posant la même question clinique avec le même critère de jugement principal et le même nombre de patients, sera plus facilement publiée et surtout mieux valorisée qu'une étude identique réalisée sur un seul centre.

Cependant, comme nous allons en discuter dans cet article, le caractère multicentrique d'une étude clinique entraîne un certain nombre de contraintes et suppose une véritable exigence en termes de protocole. Aussi, l'objectif de cet article est de revoir, ensemble, les points clés à vérifier lors de la lecture de l'article afin de s'assurer de profiter pleinement des bénéfices d'une large étude multicentrique.

Avantages d'une étude multicentrique

1. Intérêt d'une étude multicentrique pour la validité externe de l'étude

L'avantage probablement le plus important du caractère multicentrique d'une étude est qu'il permet d'**améliorer de façon importante la validité externe de l'étude**, autrement dit le degré d'applicabilité des résultats obtenus. En effet, plus le nombre de centres est important, plus cela signifie que l'échantillon de population étudié correspond à un **large spectre de patients**. En effet, tout l'intérêt de recruter des patients sur des sites différents est de rendre possible un **recrutement de patients avec des caractéristiques initiales différentes** en termes

d'impact de l'environnement (pollution, climat...), de type de prise en charge, de prédispositions génétiques selon les régions géographiques, de prévalence des risques cardiovasculaires...

On comprend alors pourquoi le caractère multicentrique d'une étude est un critère retenu de manière obligatoire, au moment de la mise à jour des recommandations, pour tenir compte de ces résultats en termes de modification des pratiques cliniques à l'échelle nationale, européenne ou internationale.

2. L'étude multicentrique permet de limiter le biais effet-temps

Il s'agit d'un aspect technique mais qui est finalement relativement simple

I Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

à comprendre et qui peut être décisif dans certaines études. Ce que l'on appelle un **biais effet-temps** correspond au fait que **le moment de l'inclusion du patient puisse faire varier la mesure du critère de jugement principal** à la fin de l'étude. On peut notamment prendre l'exemple de l'évaluation d'un nouveau traitement pour des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Dans ce contexte, on imagine aisément que le même patient ne présentera pas les mêmes résultats en termes d'efficacité de ce traitement, selon que celui-ci aura été introduit l'été (période durant laquelle les patients BPCO sont généralement plus stables) ou en période hivernale avec un risque d'exacerbations et d'infections plus élevé.

Le contexte actuel de la pandémie à COVID-19 sera incontestablement à prendre en compte pour l'interprétation des études en cardiologie réalisées actuellement ou dans les prochains mois. En effet, on peut aisément imaginer l'existence d'un **biais effet-temps majeur, rythmé par les pics épidémiques ou périodes de régression ou plateau**.

Il est intéressant de retenir que le caractère multicentrique d'une étude sera un outil pour limiter ce risque de biais effet-temps. En effet, le fait de réaliser un **recrutement sur plusieurs centres permet finalement de réduire la durée totale du recrutement** de l'étude, comparativement à un même recrutement réalisé sur un seul centre. Or, **en réduisant la durée du recrutement des patients, on réduit assurément ce risque de biais effet-temps**. Malgré cela, il est important de retenir que ce risque de biais effet-temps n'est pas supprimé par une étude multicentrique. Pour rappel, la méthode de référence pour supprimer un risque de biais effet-temps, lorsqu'on sait que c'est un élément à risque, consiste à utiliser une **randomisation par bloc** permettant d'équilibrer les deux groupes à chaque instant de l'étude.

Limites et exigences d'une étude multicentrique

1. S'assurer de la bonne comparabilité des groupes

Nous avons vu dans la première partie que l'intérêt majeur d'une étude multicentrique était de recruter des patients avec des caractéristiques les plus différentes possibles. Or, cela peut entraîner le **risque que certaines caractéristiques soient mal réparties entre les deux groupes** que l'on souhaite comparer, engendrant alors un risque de **biais de confusion** dans l'analyse des résultats. En effet, il est plus facile d'avoir deux groupes comparables à partir d'une étude monocentrique qu'à partir d'une étude multicentrique. Pour cette raison, il est capital, lorsqu'on analyse une étude multicentrique, de **s'assurer de la bonne comparabilité initiale des deux groupes à l'aide du tableau 1 de l'étude**. C'est une étape importante, que l'étude soit contrôlée randomisée ou simplement observationnelle.

Ce que l'on peut retenir, c'est que **toute différence de répartition d'un facteur de confusion potentiel (l'insuffisance rénale chronique, par exemple) entraîne un risque de biais de confusion dans l'analyse des résultats** et donc le risque de limiter la validité interne de l'étude. Autrement dit, cela constitue un risque de **limiter la fiabilité des résultats**. C'est un nouvel exemple nous incitant à bien distinguer l'applicabilité des résultats (validité externe) de la fiabilité des résultats (validité interne). Nous pouvons rappeler que, dans une telle situation de présence d'un facteur de confusion potentiel mal réparti entre les deux groupes, les auteurs pourront le plus souvent **proposer une analyse multivariée avec un ajustement sur cette variable**.

2. Risque de biais "effet-centre"

Le **biais effet-centre** correspond au fait que chaque centre présente des particularités dans les caractéristiques

épidémiologiques de sa population ou dans sa prise en charge. Ainsi, le fait de recruter les patients sur différents centres expose au risque que ces différences de prise en charge, notamment entre les centres, puissent modifier les résultats de l'étude. Il est important de retenir que **toute étude multicentrique sera toujours exposée à un risque de biais effet-centre** !

Un élément permettant de s'assurer de l'absence de biais effet-centre est de **réaliser une randomisation stratifiée sur le centre**. En pratique, cela correspond simplement au fait que, sur chaque centre, la moitié de l'effectif sera randomisée dans le groupe 1, l'autre moitié dans le groupe 2. C'est un point absolument essentiel de la qualité méthodologique des études multicentriques randomisées permettant de s'assurer que les différences locales de prise en charge ou de gestion des patients n'influencent pas la mesure finale du critère de jugement principal.

3. Importance de la robustesse du protocole

Une autre limite importante des études multicentriques est **la difficulté à réaliser un protocole strictement identique d'un centre à l'autre**, que ce soit sur le plan de l'intervention elle-même (qui réalise l'intervention ? à quel moment précis l'intervention est-elle réalisée ? selon quelle méthode si plusieurs sont possibles ?...) ou du mode de suivi des patients. Ainsi, **l'intérêt d'une étude monocentrique est de disposer plus facilement d'un protocole extrêmement robuste et homogène pour tous les patients**. En ce sens, il est plus simple d'obtenir une bonne validité interne de nos résultats à partir d'une étude monocentrique par rapport à une étude multicentrique.

Cela permet de mettre en avant le fait que, devant une étude visant à établir une preuve de concept pour une nouvelle technique exigeante sur le plan du

protocole, **on commencera toujours par une étude monocentrique permettant de s'assurer de la fiabilité des résultats obtenus.** Puis, lorsque l'objectif sera de diffuser plus largement cette technique, voire de la faire entrer dans les recommandations, on réalisera une étude multicentrique qui s'exposera, il est vrai, à un risque plus important de biais mais rendra possible une amélioration plus considérable de la pertinence clinique du message délivré.

■ Conclusion

Les études monocentriques jouent un rôle décisif en recherche clinique car elles permettent d'évaluer de façon précise et robuste un nouveau concept, une nouvelle technique. Toutefois, il est aujourd'hui indispensable de proposer des études multicentriques afin de confronter notre nouvelle intervention ou notre question clinique à une plus large échelle et d'**obtenir ainsi une validité externe plus impor-**

tante pour nos résultats. Or, comme nous l'avons vu, le caractère multicentrique d'une étude expose à des risques importants qu'il faut connaître et évaluer à la lecture de l'article afin de s'assurer de la portée des résultats proposés.

POUR EN SAVOIR PLUS :

- PEZEL T. *Réussite à la lecture critique d'article scientifique*. Éditions Estem-Vuibert, 2020; 5^e édition.