

STEPPED-WEDGE CLUSTER TRIALS

DESC de Pharmacologie Médicale

Nantes, 23.11.2016

Karima Hammas



1. Principes

Définition

- Etudes randomisées en grappes (cluster) avec **permutation séquentielle** :
 - Randomisation de grappes (hôpitaux, médecins, familles...)
 - Au départ, aucune grappe ne reçoit l'intervention
 - Puis intervention implémentée séquentiellement dans chacune des grappes dans un ordre aléatoirement prédéterminé
 - Les grappes vont switcher d'intervention dans une seule direction : contrôle -> intervention testée
- A la fin, toutes les grappes ont reçu l'intervention
- Utilisation en augmentation, différents champs d'application (VIH, cancer, infections associées aux soins, politiques de santé...)

3 types de designs

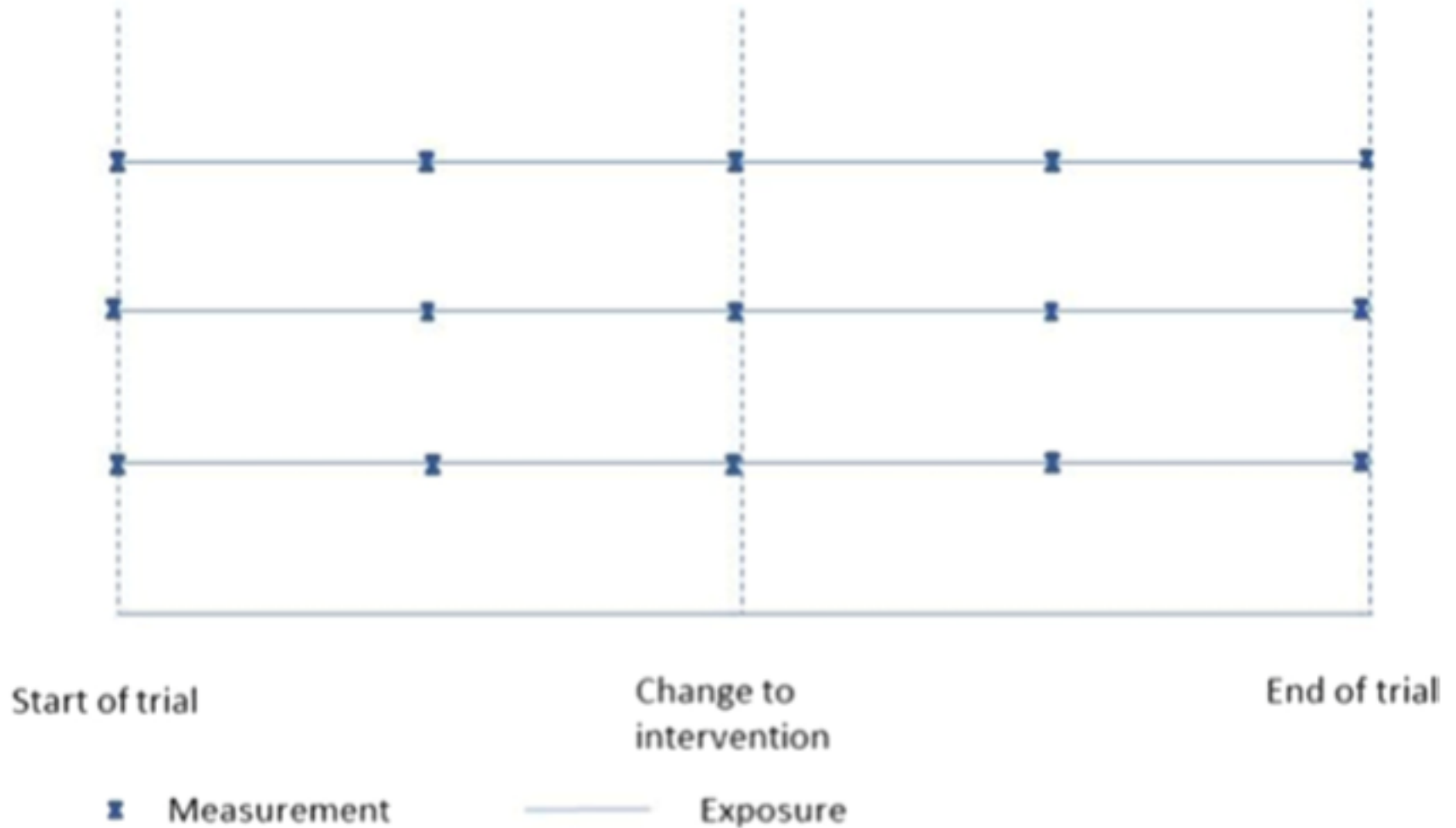
En fonction :

- **Du moment où l'exposition à l'intervention débute**
 - Dès le début de l'étude pour tous les individus
 - Graduellement à des échéances différentes
- **De la durée de l'exposition**
 - Jusqu'à la fin de l'essai
 - Durées variables ou fixes selon les individus
- **Du type de critère de jugement**
 - Mesures répétées ou uniques sur les individus
 - Mesures transversales à des temps fixés
 - Délai jusqu'à survenue de l'évènement (survie)

a) Closed cohort design

- Tous les participants sont identifiés à l'initiation de l'essai, et participent du début à la fin
- Mesures répétées chez les individus pour évaluer un éventuel changement et sa relation avec l'exposition

a) Closed cohort design



a) Closed cohort design

- Exemple : Effets de petits-déjeuners gratuits sur l'absentéisme scolaire
 - 14 écoles participantes
 - Dans chacune, cohorte fermée d'élèves suivie pendant une année scolaire
 - Intervention implémentée dans 3 ou 4 écoles, tous les 2,5 mois
 - CJP : présence scolaire > 95% (binaire), évalué pour chaque enfant à chaque terme

a) Closed cohort design design

Group	School				
1	1				
	2				
	3				
	4				
2	5				
	6				
	7				
3	8				
	9				
	10				
4	11				
	12				
	13				
	14				
		Term 1	Term 2	Term 3	Term 4
		School Term			

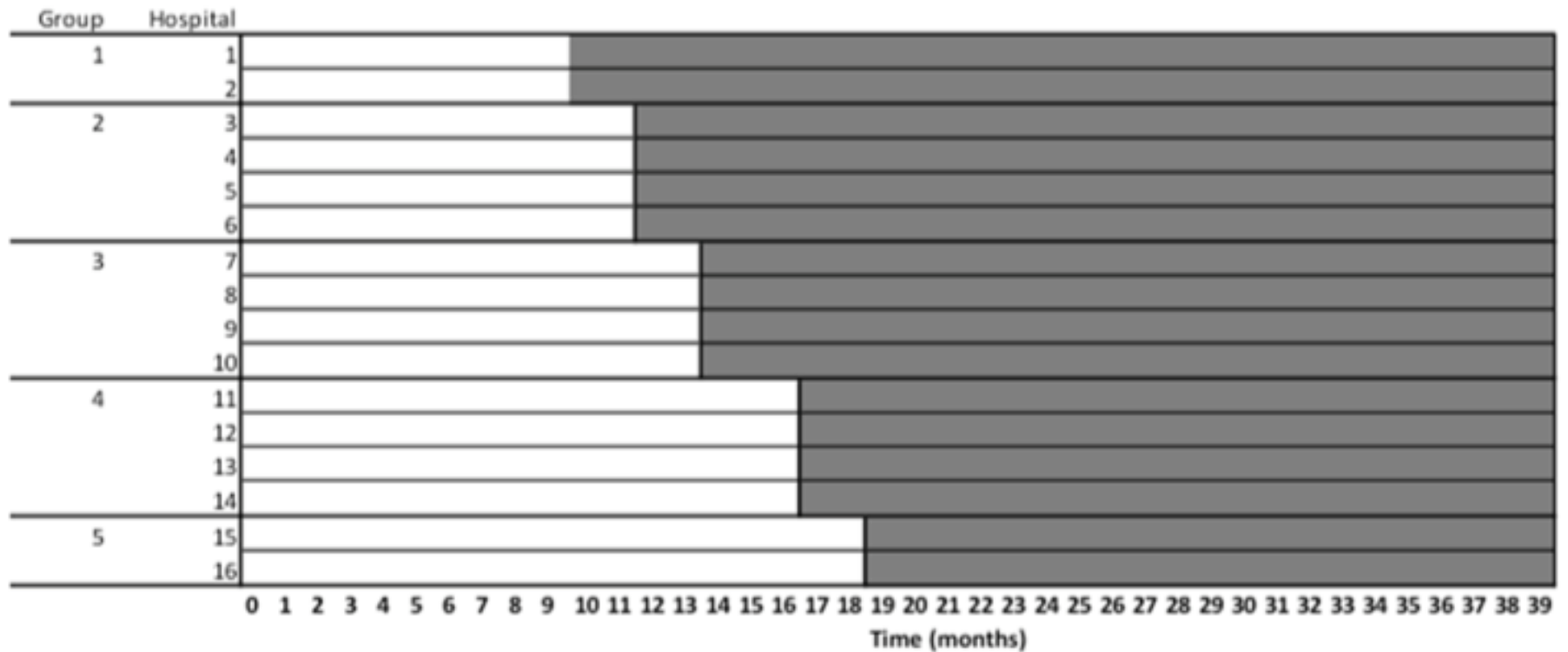
b) Open cohort design

- Un certain nombre de participants sont identifiés au départ
- Certains peuvent sortir de l'essai (risque de données manquantes)
- D'autres peuvent devenir éligibles au cours de l'essai et être exposés à l'intervention
- La plupart des participants sont exposés aux conditions contrôle et intervention
- Mesures répétées individuelles à des échéances selon le début de la participation, ou données de survie

b) Open cohort design

- Exemple : effet de l'information sur l'hygiène des mains délivrée à des professionnels de santé sur la compliance aux protocoles.
 - 16 hôpitaux randomisés
 - Groupes de 2 à 4, début de l'intervention à l'une des 5 étapes prédéfinies
 - CJP : compliance des équipes, évaluées toutes les 6 semaines à l'échelle de l'hôpital
 - Open design car turn-over de personnel durant l'essai

b) Open cohort design

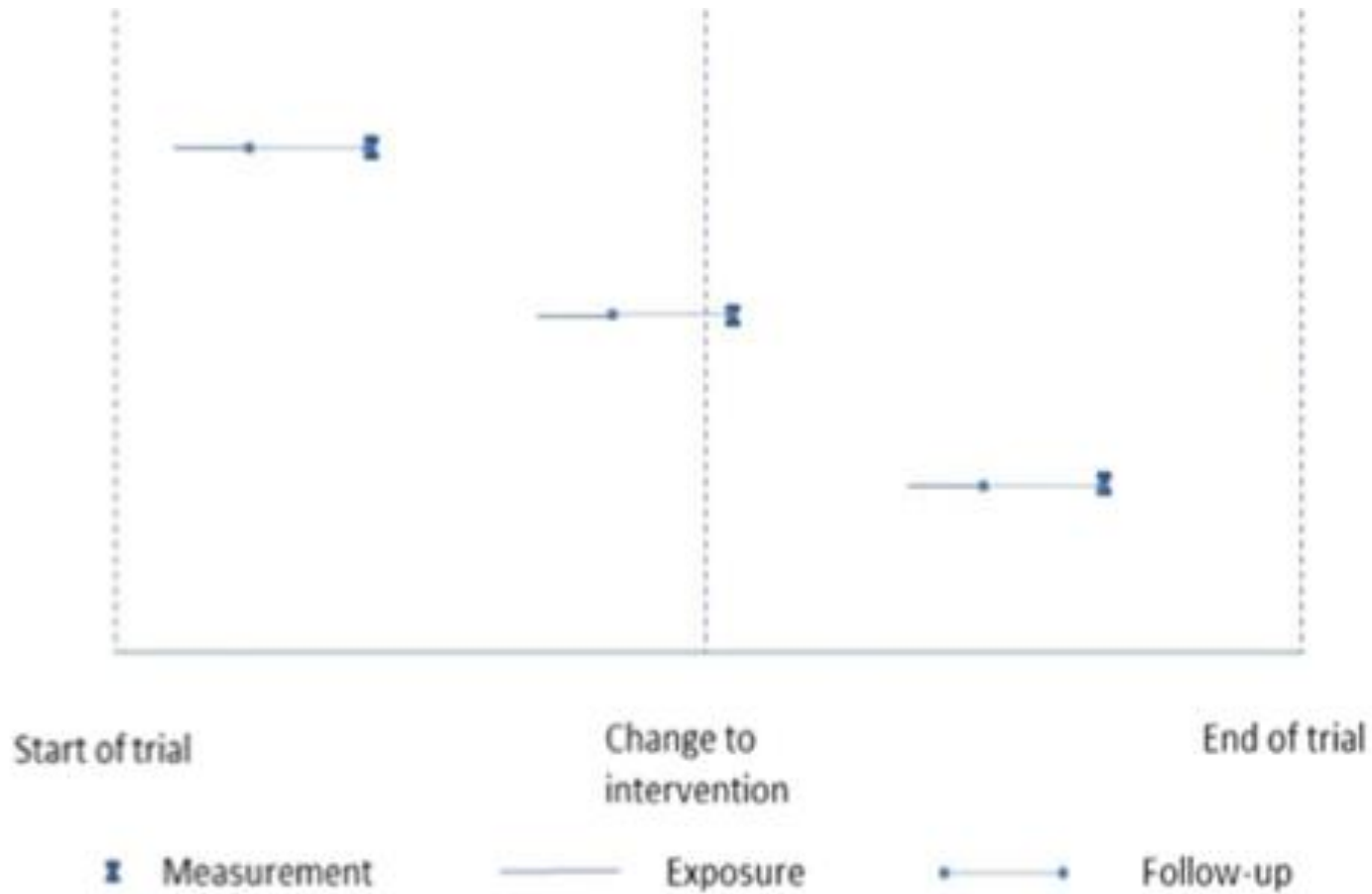


Info collectée durant les 9 mois avant implémentation, et les 21 mois après

c) Recrutement continu avec exposition courte

- Peu (voire pas) d'individus au début de l'essai
- Deviennent éligibles et participent à l'essai au cours du temps
- Exposition (contrôle ou intervention) pendant une courte période, puis mesure du critère de jugement après une période de suivi
- Mesures uniques, répétées ou données de survie

c) Recrutement continu avec exposition courte

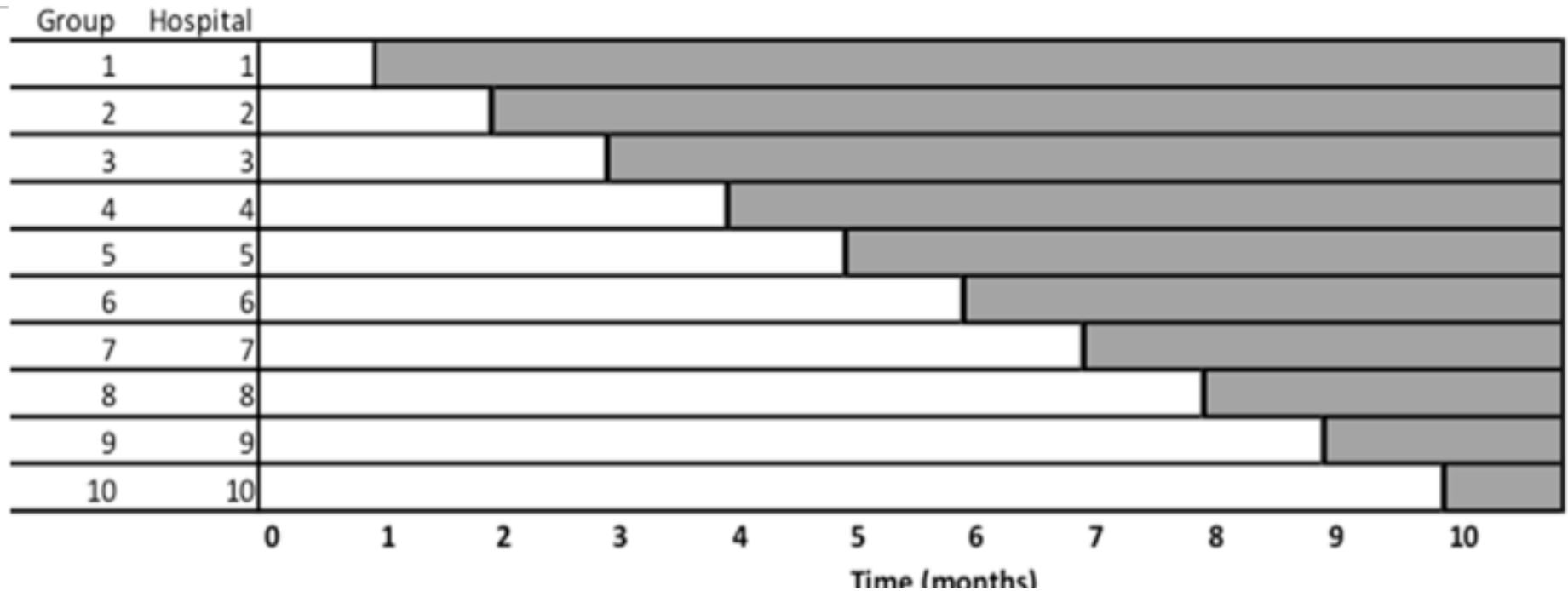


c) Recrutement continu avec exposition courte

Exemple : Effet d'un programme encourageant l'utilisation d'un score guidant la prise en charge de douleurs thoraciques aiguës aux urgences

- 10 hôpitaux randomisés, chacun implémentant le programme sur 10 mois consécutifs
- Données collectées le premier mois (contrôle) et le dernier mois (intervention)
- CJP : événement cardiaque majeur dans les 6 semaines après le passage aux urgences
- Les individus sont ici exposés soit au contrôle, soit à l'intervention

c) Recrutement continu avec exposition courte



2. Intérêts

- Si l'intervention est supposée plus bénéfique que délétère : il n'est pas éthique de ne pas proposer l'intervention ou de switcher des patients de intervention -> contrôle
- Pour des raisons pratiques, logistiques, financières, il peut être difficile de mettre en place l'intervention simultanément
- Les clusters sont leurs propres contrôles : comparaisons intra- et inter-cluster de l'effet de l'intervention
- Modélisation de l'effet temps : le temps passé sous intervention a-t-il une influence sur son efficacité ?

3. Limites

- Randomisation en cluster :
 - Déséquilibre possible de certaines caractéristiques importantes entre les bras de l'étude
 - Puissance moindre si forte variation inter-cluster
 - Nombre de sujets accru du fait de la corrélation des données à l'intérieur des clusters
 - Analyses statistiques complexifiées
- Peut durer plus longtemps qu'un essai parallèle, surtout quand l'effet est mesuré juste après l'implémentation de l'intervention
- Intervention implémentée à différents moments : nécessité de modéliser l'effet temps
- Risque d'abandon des clusters qui reçoivent l'intervention tardivement

Conclusion

- Design adapté si intervention implémentée à un niveau collectif
- Tous les clusters bénéficient de l'intervention
- Différents designs selon :
 - moment où débute l'exposition
 - durée de l'exposition
 - mesure du critère de jugement
- Contraintes liées à la méthodologie à anticiper

Références

- Copas et al., *Designing a stepped wedge trial: three main designs, carry-over effects and randomisation approaches*, *Trials* 2015:16-352
- Barker et al., *Stepped wedge cluster randomised trials: a review of the statistical methodology used and available*, *BMC Medical Research Methodology* 2016:16-69
- Mdege et al., *Systematic review of stepped wedge cluster randomized trials*, *Journal of Clinical Epidemiology*, 2011:936-948
- Woertman et al., *Stepped wedge designs could reduce the required sample size in cluster randomized trials*, *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013:752-758
- Hemming et al., *Stepped-wedge cluster randomised controlled trials: a generic framework including parallel and multiple- level designs*, *Statistics in medicine* 2015:34 181–196
- Zhan et al., *The analysis of terminal endpoint events in stepped wedge designs*, *Statistics in medicine* 2016:35 4413–4426
- *Proceedings of the First International Conference on Stepped Wedge Trial Design*, *Trials* 2016, 17(Suppl. 1)

Merci de votre attention