

Bases méthodologiques des essais cliniques

Comment respecter le double-aveugle ?

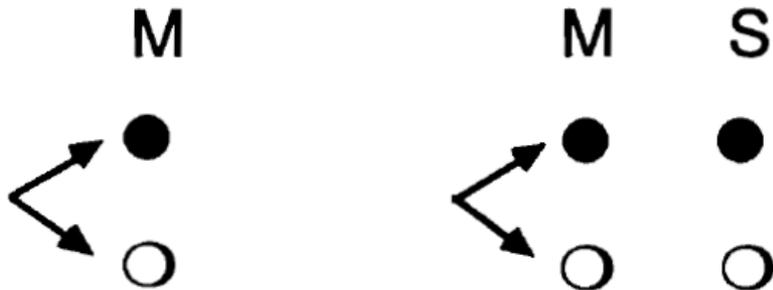
ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



Comment respecter le double-aveugle

- Simple placebo

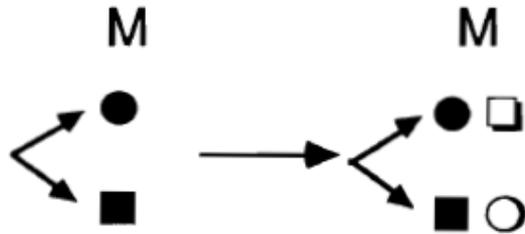
Traitement actif (●) versus placebo (○) à la posologie de 1 prise le matin (M) ou de 1 prise matin (M) et soir (S) par exemple :



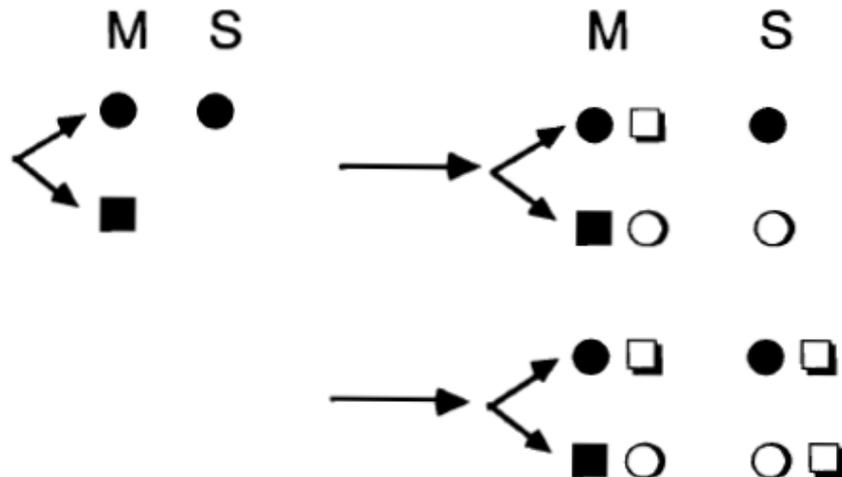
Comment respecter le double-aveugle

- Double placebo

Traitement actif A (●) versus traitement actif B (■) à la posologie de 1 prise le matin (M) :



Traitement actif A (●) versus traitement actif B (■) à la posologie de 1 prise matin et soir pour A et de 1 prise le matin pour B :



- Traitement actif A
- Placebo de A
- Traitement actif B
- Placebo de B

Problèmes d'obtention et de fabrication du placebo

- **Pour un promoteur industriel qui développe un nouveau médicament : pas de problème**
- **Pour un promoteur institutionnel :**
 - Doit demander au fabricant
 - Si médicament génériqué : aucun fabricant n'a de placebo
 - Nécessité de demander à un façonneur : de 40.000 à 200.000
 - N acétylcystéine : 180.000 euros
 - Parfois possibilité de prendre le placebo de la pharmacie qui ne ressemble pas au traitement de l'étude

Des difficultés logistiques du respect de l'aveugle

- **Essai comparatif, randomisé, multicentrique**
- **Placebo d'un antalgique : ampoule de sérum physiologique**
- **Critère d'évaluation : Score clinique évalué par le médecin**
- **Comment et par qui faire la reconstitution du traitement (antalgique ou placebo a diluer dans un soluté) ?**
 - Par la pharmacie de chaque hôpital (mais problèmes horaires : nuit et week-end)
 - Par une infirmière du service (qui ne doit rien dire à ses collègues et aux médecins ?)

Si le placebo (ou fausse intervention) n'est pas possible (donc pas d'aveugle)

- **Si l'aveugle n'est pas possible**
- **Le recueil du critère de jugement doit être fait par un examinateur aveugle :**
 - **PROBE study = Prospective Randomized Open Blinded End-point**

Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials



Katayoun Vahedi, Jeannette Hofmeijer, Eric Juettler, Eric Vicaut, Bernard George, Ale Algra, G Johan Amelink, Peter Schmiedeck, Stefan Schwab, Peter M Rothwell, Marie-Germaine Bousser, H Bart van der Worp, Werner Hacke, for the DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators

Summary

Background Malignant infarction of the middle cerebral artery (MCA) is associated with an 80% mortality rate. Non-randomised studies have suggested that decompressive surgery reduces this mortality without increasing the number of severely disabled survivors. To obtain sufficient data as soon as possible to reliably estimate the effects of decompressive surgery, results from three European randomised controlled trials (DECIMAL, DESTINY, HAMLET) were pooled. The trials were ongoing when the pooled analysis was planned.

Methods Individual data for patients aged between 18 years and 60 years, with space-occupying MCA infarction, included in one of the three trials, and treated within 48 h after stroke onset were pooled for analysis. The protocol was designed prospectively when the trials were still recruiting patients and outcomes were defined without knowledge of the results of the individual trials. The primary outcome measure was the score on the modified Rankin scale (mRS) at 1 year dichotomised between favourable (0–4) and unfavourable (5 and death) outcome. Secondary outcome measures included case fatality rate at 1 year and a dichotomisation of the mRS between 0–3 and 4 to death. Data analysis was done by an independent data monitoring committee.

Findings 93 patients were included in the pooled analysis. More patients in the decompressive-surgery group than in the control group had an $mRS \leq 4$ (75% vs 24%; pooled absolute risk reduction 51% [95% CI 34–69]), an $mRS \leq 3$ (43% vs 21%; 23% [5–41]), and survived (78% vs 29%; 50% [33–67]), indicating numbers needed to treat of two for survival with $mRS \leq 4$, four for survival with $mRS \leq 3$, and two for survival irrespective of functional outcome. The effect of surgery was highly consistent across the three trials.

Interpretation In patients with malignant MCA infarction, decompressive surgery undertaken within 48 h of stroke onset reduces mortality and increases the number of patients with a favourable functional outcome. The decision to perform decompressive surgery should, however, be made on an individual basis in every patient.

Lancet Neurol 2007; 6: 215–22

Published Online

February 9, 2007

DOI:10.1016/S1474-4422(07)70036-4

See [Reflection and Reaction](#) page 200

Department of Neurology (K Vahedi MD, M-G Bousser MD), **Unité de Recherche Clinique** (E Vicaut PhD), and **Department of Neurosurgery** (B George MD), **Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Lariboisière Hospital, Paris, France**; **Department of Neurology, Rudolf Magnus Institute of Neuroscience** (J Hofmeijer MD, A Algra MD, H B van der Worp MD), **Julius Centre for Health Sciences and Primary Care** (A Algra), and **Department of Neurosurgery, Rudolf Magnus Institute of Neuroscience** (J Amelink MD), **University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands**; **Department of Neurology, University Hospital Heidelberg**,

De l'importance de l'aveugle du médecin

- Dans les années 1960, l'apparition des bêta-stimulants dans le traitement de l'asthme avait suscité d'immenses espoirs thérapeutiques.
- Un pneumologue anglais avait demandé quelques échantillons de ce nouveau médicament afin de traiter un de ses patients ayant un asthme récidivant.
- Pour faire lui-même sa propre évaluation du traitement, il avait alterné chez son patient des semaines de traitement avec placebo et des semaines de traitement avec le nouveau médicament. Le patient n'était pas averti de cette "manipulation".
- **Après plusieurs semaines, le médecin était ravi de s'apercevoir que chaque semaine où il donnait le placebo, le malade continuait à avoir des crises, alors que chaque semaine où il lui donnait le nouveau médicament actif, les crises d'asthme disparaissaient.**

De l'importance de l'aveugle du médecin

- Malheureusement à la fin de son étude, il reçut une lettre du laboratoire lui informant qu'il y avait eu une erreur lors de l'envoi des lots du nouveau médicament et qu'on ne lui avait adressé que du **placebo** !
- ▶ C'est finalement la conviction du médecin de donner un médicament actif qui a permis de traiter efficacement le patient plus que l'activité pharmacologique de la molécule.
- ▶ **Seul un essai en double aveugle peut empêcher cette interférence provoquée par le médecin.**