



Quelle méthode pour une randomisation réussie?

Nous voulons étudier 3 méthodes de randomisations afin d’observer l’efficacité des différentes méthodes.

- Simple
- Bloc non stratifié de taille 2, 4 et 12
- Efron

L'objectif est de mener des observations fiables dans le cadre d'essais cliniques, notamment pour la comparaison de différents traitements. Afin d'éviter les biais, il est crucial de comprendre le concept du double-aveugle qui implique que ni le patient ni le centre médical ne doivent avoir connaissance des détails du traitement ou des caractéristiques des patients afin de minimiser les biais dans les résultats des essais cliniques.

Pour ce faire, nous avons constitué deux bases de données, chacune comprenant 1000 études cliniques. Nous avons varié la taille des groupes dans ces études (20 et 50 patients par étude) afin d'évaluer l'impact de la taille sur les résultats. Toute l'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel R.

Nos bases de données ont les mêmes variables. Elles sont composées des variables suivantes:

patient	numéro du patient dans l'étude (de 1 à 20 ou 1 à 50)
étude	étude: numéro de l'étude
âge	entre 18 et 90 ans et suit une loi normale (65,10)
sexe	sexe: distribué aléatoirement (Homme et Femme)
pays	3 modalités (France (0.5%), Espagne(0.3%) et Allemagne(0.2%))
simple	traitement A ou B attribué selon la méthode de randomisation simple
bloc_taille_(2,4,12)_id	numéro du bloc
bloc_taille_(2,4,12)_size	taille du bloc
bloc_taille_(2,4,12)_treatment	traitement A ou B attribué selon la méthode de randomisation par bloc non stratifié de taille 2 ou 4 ou 12
efron	traitement A ou B attribué selon la méthode de randomisation
succès	permet de voir le succès du traitement par méthode et par études
classe_age	3 classes d'âge de 23-45-90 ans afin d'observer les différentes déséquilibres
fisher_le nom de la methode	pvalue ressorti par le test de fisher
CMH_le nom de la methode	pvalue ressorti par le test de CMH

Explications des méthodes de randomisation:

Simple:

La randomisation simple (exemple du pile ou face) est une méthode d'allocation des traitements de manière aléatoire aux participants lors d'une étude, où chaque patient a une chance égale d'être assigné à l'un des groupes de traitement, sans stratification ni contrôle spécifique sur les caractéristiques individuelles.

Bloc non stratifié:

La randomisation par blocs est une méthode utilisée pour garantir une répartition équilibrée des participants entre les différents groupes de traitement.

Dans cette méthode, les participants sont regroupés en blocs de taille prédéfinie, qui sont des multiples du nombre de bras de traitement dans l'étude. Par exemple, si l'étude comporte deux bras de traitement, les blocs peuvent avoir une taille de 2, 4, 6, etc.

L'avantage de la randomisation par blocs est qu'elle permet de limiter les déséquilibres entre les différents groupes de traitement, en particulier dans les petites études.

Efron:

La méthode de randomisation par Efron, parfois appelée "biased coin design", est une technique utilisée dans les essais cliniques pour répartir de manière aléatoire les participants à différents groupes tout en cherchant à contrôler l'équilibre.

Avant d'assigner le premier patient à un groupe, les déséquilibres initiaux sont souvent calculés pour garantir une répartition équitable des participants entre les groupes. Ensuite, lorsqu'un participant est prêt à être assigné à un groupe, un "biased coin" est lancé avec les probabilités calculées lors du déséquilibre initial. Ce processus est répété pour chaque participant dès le calcul du déséquilibre, jusqu'à ce que tous les groupes aient le nombre requis de participants.

Déséquilibres

Pour évaluer les déséquilibres entre les traitements A et B dans nos études, nous avons effectué un calcul en tenant compte des différentes méthodes de randomisation, des pays et des tranches d'âges. Cette analyse nous a permis d'observer des variations dans la répartition des traitements, offrant ainsi un aperçu approfondi de l'efficacité des méthodes de randomisation utilisées.

Tout d'abord, en examinant les déséquilibres entre les traitements A et B selon les méthodes de randomisation, nous avons constaté que la méthode par blocs présentait les déséquilibres les plus faibles. Cela suggère que cette méthode, qui garantit une répartition équilibrée des participants entre les différents groupes de traitement, parvient à maintenir une distribution plus homogène des traitements A et B, contribuant ainsi à la validité des résultats de l'étude. En revanche, la méthode d'Efron a montré des déséquilibres modérés entre les traitements A et B, ce qui indique une répartition relativement équilibrée mais avec quelques variations dans la distribution des traitements. Enfin, la randomisation simple a présenté les déséquilibres les plus marqués entre les traitements A et B, soulignant ainsi les défis potentiels liés à cette méthode en termes de répartition aléatoire des participants.

En ce qui concerne les variations selon les pays, nous avons observé des différences dans la répartition des traitements entre la France, l'Espagne et l'Allemagne. Bien que les distributions initiales prévues (France : 50%, Espagne : 30%, Allemagne : 20%) aient été respectées, il est important de noter que la France représente une part plus importante de l'échantillon, ce qui peut influencer la perception du déséquilibre entre les traitements. Dans l'échantillon de taille 20, nous avons constaté que la France présentait le plus de déséquilibre entre les traitements A et B, suivie de l'Espagne, puis de l'Allemagne. Cependant, dans l'échantillon de taille 50, nous avons observé une inversion de tendance, avec la France présentant le plus de déséquilibre, suivie de l'Allemagne, puis de l'Espagne. Ces disparités peuvent être attribuées à des facteurs socio-culturels ou à des pratiques médicales spécifiques à chaque pays, soulignant ainsi l'importance de tenir compte du contexte régional dans la conception et l'analyse des études cliniques.

Enfin, en analysant les déséquilibres selon les tranches d'âges, nous avons identifié des tendances intéressantes. Par exemple, nous avons observé une répartition plus équilibrée des traitements chez les patients plus jeunes (23 ans) par rapport aux patients plus âgés (90 ans). Ces résultats soulignent l'importance de prendre en considération les caractéristiques démographiques des participants lors de la conception des études cliniques, afin de garantir une répartition équilibrée des traitements et des résultats valides.

Tests statistiques

Nous cherchons à déterminer si le succès du traitement est lié au traitement reçu.

Pour ce faire, nous devons réaliser le test du χ^2 , qui fournit une évaluation précise de l'association entre deux variables qualitatives. Pour réaliser au mieux ce test, il est nécessaire de vérifier que les valeurs théoriques du tableau de contingence dépassent 5. Si ce n'est pas le cas, nous devons basculer vers le test exact de Fisher, qui a le même objectif mais dont le calcul est plus lourd et plus précis, et qui est capable de le réaliser sur de petits échantillons. Les conditions n'étant pas respectées, c'est pourquoi nous avons réalisé le test de Fisher pour nos analyses.

Pour interpréter une p-valeur, il est important de comprendre que plus elle se rapproche de 1, moins nous rejetons l'hypothèse nulle (H_0). Nous rejetons souvent H_0 lorsque la p-valeur est inférieure à 5%.

Les tests effectués ont révélé une distribution croissante des p-valeurs vers 1, avec plus de 50% des valeurs comprises entre 0.75 et 1. Cette tendance suggère que l'hypothèse d'indépendance entre le succès du traitement et le traitement reçu ne peut pas être rejetée, quelle que soit la méthode utilisée, que ce soit pour les études de 20 patients ou pour celles à 50 patients.

Suite à l'observation de ces résultats, nous nous sommes demandé si le pays pouvait être une variable de confusion, c'est-à-dire si elle influait sur le résultat, sur l'indépendance entre les variables.

Pour répondre à cette interrogation, nous avons réalisé le test de CMH (Cochran-Mantel-Haenszel), utilisé pour évaluer l'association entre deux variables qualitatives en tenant compte des effets de variables supplémentaires, appelées variables de contrôle. Ce test, souvent utilisé dans les études observationnelles et les essais cliniques, permet d'évaluer l'effet d'une exposition sur un résultat tout en tenant compte des variables de confusion. Il est considéré comme une extension du test du χ^2 , mais permet de contrôler les effets de variables supplémentaires.

Les tests effectués ont révélé une distribution légèrement décroissante des p-valeurs vers 1, avec environ la même proportion dans chaque intervalle (0, 0.25, 0.5, 0.75, 1). Cette tendance ne permet pas de rejeter l'hypothèse d'indépendance entre le succès du traitement et le traitement reçu, quelle que soit la méthode utilisée, que ce soit pour les études de 20 patients ou pour celles à 50 patients.

Conclusion

Chaque méthode de randomisation a ses propres avantages et inconvénients, et le choix dépendra des caractéristiques spécifiques de l'étude, y compris la taille de l'échantillon, la complexité du protocole, et les objectifs de l'étude en question

Randomisation simple

Avantages

- Simplicité d'utilisation
- utilisation pour des ratios de randomisation
- imprévisibilité (le patient ne connaît pas son traitement à l'avance).

Inconvénients

- risque de déséquilibres avec de faibles effectifs (exemples : arrêt prématuré des inclusions
- faible rythme de recrutement sur une longue période).

:

Randomisation par blocs

Avantages

- Garantit une répartition équilibrée des participants entre les différents groupes de traitement, en particulier dans les petites études.

Inconvénients

- Risque de prévisibilité lorsque la taille des blocs est connue
- nécessité de définir la taille des blocs à l'avance.

Randomisation en efron

Avantages

- Réduit le potentiel de biais
- maintient une certaine randomisation tout en contrôlant l'équilibre entre les groupes.

Inconvénients

- nécessite un processus de pré-calcul des déséquilibres initiaux, peut être difficile à mettre en œuvre dans les études de grande envergure.