

Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

Comprendre les différents types de randomisation des études cliniques



T. PEZEL

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

Principe général et intérêts de la randomisation

La randomisation correspond à un tirage au sort permettant d'attribuer, pour chaque patient, l'intervention A ou B, de façon complètement aléatoire et imprévisible. Elle doit permettre de s'assurer que l'assignation d'un patient à un groupe donné ne pourra pas être prédite par l'investigateur, car cela pourrait favoriser l'attribution du traitement à certains patients afin d'améliorer les résultats de l'étude. La randomisation assure donc *a priori* la **comparabilité initiale des groupes** par une répartition uniforme et équilibrée de chacun des facteurs de confusion potentiels entre les deux groupes (exemple : autant de diabétiques, d'insuffisants rénaux... entre les deux groupes). Pour rappel, c'est en général sur le premier tableau de l'article que vous pouvez vous assurer que la comparabilité initiale des groupes est bien respectée, permettant d'**éviter un risque de biais de sélection**. De plus, nous avons vu ensemble l'importance

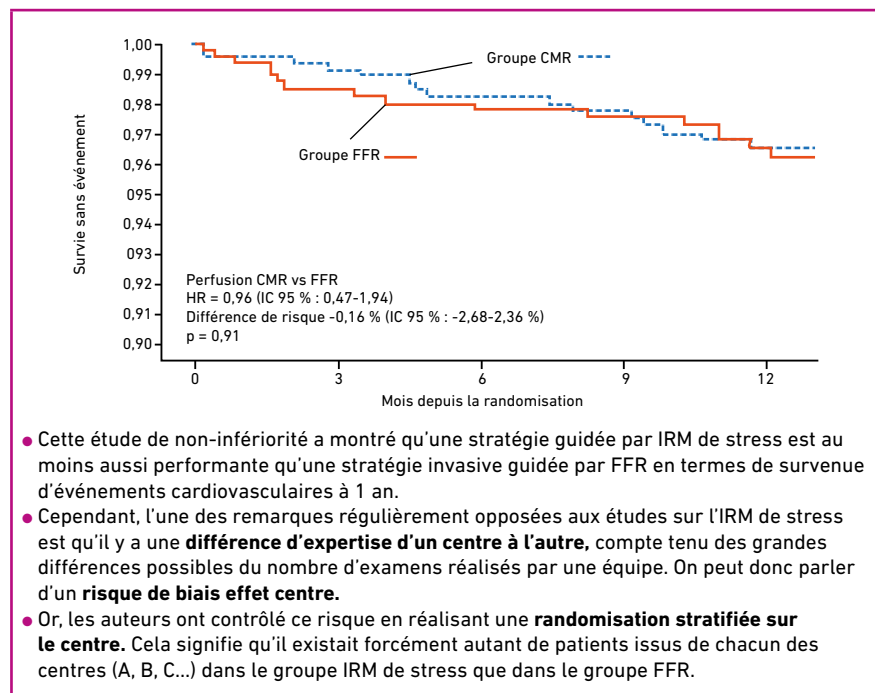
Dans la littérature, les études randomisées constituent le meilleur niveau de preuve d'*evidence-based medicine*. En effet, véritables preuves scientifiques, leur publication dicte directement la large majorité de nos recommandations. Cependant, si le principe général de la randomisation est souvent connu par les praticiens, les différents types de randomisation comme la randomisation stratifiée ou par bloc sont souvent plus flous. Ainsi, l'objectif de cet article vise à présenter les points clés à reconnaître entre les différents types de randomisation pour faciliter la lecture critique de ces études omniprésentes.

de l'analyse en intention de traiter (ITT) afin d'éviter un biais d'attrition (cf. *Réalités cardiológicas* n° 346). Or, il est capital de retenir que la randomisation est absolument indispensable pour pouvoir faire de l'analyse en ITT.

Randomisation stratifiée

1. Principe

La randomisation stratifiée correspond à un cas particulier de randomisation qui



Encadré 1 : Exemple de randomisation stratifiée sur le centre de l'étude MR-INFORM qui évaluait l'IRM de stress comparée à la FFR (étude MR-INFORM, *NEJM*, 2019).

Astuces pour l'analyse critique d'article scientifique

consiste à **forcer la répartition équilibrée du ou des facteur(s) de stratification entre les deux groupes**. Les facteurs de stratification correspondent à des facteurs de confusion potentiels à risque pour l'étude (âge, sévérité de la maladie, comorbidités, ou encore le centre dans un essai multicentrique). En pratique, c'est l'équivalent d'une option informatique sur le logiciel de randomisation qui va permettre de répartir uniformément un facteur donné entre les deux groupes (exemple : si on stratifie sur le tabac, il y aura exactement le même nombre de fumeurs dans chaque groupe) (**encadré 1**).

2. Intérêts

La randomisation stratifiée assure donc la **comparabilité initiale des groupes sur le facteur de stratification**, ce qui supprime le risque de biais de sélection pour ce facteur. De plus, un intérêt moins connu de la randomisation stratifiée est le fait de pouvoir **augmenter la validité interne (fiabilité) des analyses en sous-groupes** de l'étude. En effet, en réalisant une randomisation stratifiée *a priori* sur les sous-groupes d'intérêts, on augmente la fiabilité des résultats de ces analyses en sous-groupes (car en stratifiant *a priori* sur ces critères, on prouve que le choix d'analyser le critère de jugement principal dans ces sous-groupes était prévu avant même que l'étude ne commence, et donc que l'on n'a pas choisi les sous-groupes significatifs *a posteriori*, pour nous arranger !). Attention, cela ne signifie pas pour autant que les auteurs ont le droit de conclure dessus : on ne peut jamais conclure sur une analyse en sous-groupes (cf. *Réalités cardiológicas* n° 348) !

- Chaque fois qu'un patient est recruté sur l'un des 3 centres il est placé dans un "bloc" de patients de taille $n = 4$ au niveau du centre de randomisation.
- Puis, dès que 4 patients sont recrutés sur l'ensemble des centres, "on bloque le bloc" et on randomise ce bloc de 4 patients en attribuant de façon aléatoire l'intervention A à 2 patients, et l'intervention B aux 2 autres patients.
- Ensuite, on attend les 4 patients suivants pour refaire une randomisation sur les 4 suivants, et ainsi de suite... (d'où l'image d'une succession de plein de petites randomisations tous les n patients).

Encadré 2 : Comprendre le fonctionnement pratique d'une randomisation par bloc : exemple d'une étude multicentrique de 3 centres avec randomisation par bloc de taille $n = 4$.

Principe de la randomisation par bloc

1. Principe

La randomisation "par bloc de taille (4, 6, 8...)" correspond à un cas particulier de randomisation qui équivaut à réaliser une "succession de plein de petites randomisations tous les n patients" de manière à **assurer une répartition équilibrée entre les deux groupes à chaque instant de l'étude** (et pas seulement à la fin de l'étude comme dans une randomisation simple) (**encadré 2**).

2. Intérêts

La randomisation par bloc permet de limiter le biais "effet-temps" qui correspond à un biais de sélection défini par le fait que le moment d'inclusion du patient peut modifier la mesure de son critère de jugement principal. Prenons un exemple pour comprendre avec une étude thérapeutique évaluant un nouveau traitement chez des patients avec BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive). Il est reconnu et prouvé que le même patient BPCO sera plus sévère, du fait d'exacerbations plus fréquentes liées aux infections virales

et bactériennes, l'hiver que l'été. Ainsi, en fonction du moment d'inclusion du patient (été ou hiver), l'efficacité du traitement risque de varier. Or, par définition, en cas de randomisation par bloc, on aura forcément autant de patients recrutés l'été dans le groupe A que dans le groupe B (et idem pour le recrutement hivernal).

Conclusion

La randomisation est un outil méthodologique très puissant pour la réalisation d'étude mais chaque type de randomisation présente des spécificités à connaître afin d'apprécier au mieux la fiabilité des résultats que vous analyserez.

POUR EN SAVOIR PLUS :

- NAGEL E, GREENWOOD JP, McCANN GP *et al.* MR-INFORM investigators. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med*, 2019;380:2418-2428.
- SCHULZ KF *et al.* for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement : updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 2010.
- PEZEL T. Réussite à la lecture critique d'article scientifique. Paris, ed. Estem-Vuibert. 2018 ; 4^e édition.