

Bases méthodologiques des essais cliniques

Procédures de randomisation (tirage au sort)



Tirage au sort - Randomisation

- Définition : techniques permettant d'attribuer par hasard l'attribution des traitements
- Objectif : obtenir 2 groupes comparables :
 - Répartir les patients en groupes égaux
 - Répartir les facteurs pronostiques connus ou non
 - Ne pas laisser l'investigateur choisir, ni le patient
- Technique (exemple) : Tables de permutation : randomisation équilibrée tous les 2, 4, 6, 8... patients
- Aujourd'hui : logiciels/sites (ex: www.sealedenvelope.com)
- Centre de coordination délivre des boîtes de traitement numérotées : l'investigateur doit respecter cet ordre chronologique

Table de nombres au hasard

81808	32980	80660	98391	62243	19678	39551
28628	82072	04854	52809	86608	68017	11120
62249	65757	12273	91261	96983	15082	83851
84541	99891	01585	96711	29712	02877	70955
89052	39061	99811	69831	47234	93263	47386
						
13407	62899	78937	90525	25033	56358	78209
50230	63237	94083	93634	71652	02656	57532
84980	62458	09703	78397	66179	46982	67619
22116	33646	17545	31321	65772	86506	09811
68645	15068	56898	87021	40115	27524	42221
26518	39122	96561	56004	50260	68648	85596
36493	41666	27871	71329	69212	57932	65281
77402	12994	59892	85581	70823	53338	34405
83679	97154	40341	84741	08967	73268	94952
71802	39356	02981	89107	79788	51330	37129
57494	72484	22676	44311	15356	05348	03582
73364	38416	93128	10297	11419	82937	84389

Tirage au sort

Table de nombres au hasard

- Simple
- 2 traitements
 - Table de nombres au hasard

Nb au hasard	1	3	4	0	7	6	2	8	9	9	...
Traitement →	A	A	B	B	A	B	B	B	A	A	...
Patient n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Impair	A
Pair	B

Tirage au sort

Table de nombres au hasard

- 3 traitements
 - Table de nombres au hasard

Nb au hasard	1	3	4	0	7	6	2	8	9	9	...
Traitement →	B	A	B	A	B	A	C	C	-	-	...
Patient n°	1	2	3	4	5	6	7	8			

0, 3, 6	A
1, 4, 7	B
2, 5, 8	C

Tables de nombres au hasard

81808	32980	80660	98391	62243	19678	39551
28628	82072	04854	52809	86608	68017	11120
62249	65757	12273	91261	96983	15082	83851
84541	99891	01585	96711	29712	02877	70955
89052	39061	99811	69831	47234	93263	47386

13407	62899	78937	90525	25033	56358	78209
50230	63237	94083	93634	71652	02656	57532
84980	62458	09703	78397	66179	46982	67619
22116	33646	17545	31321	65772	86506	09811
68645	15068	56898	87021	40115	27524	42221

26518	39122	96561	56004	50260	68648	85596
36493	41666	27871	71329	69212	57932	65281
77402	12994	59892	85581	70823	53338	34405
83679	97154	40341	84741	08967	73268	94952
71802	39356	02981	89107	79788	51330	37129

57494	72484	22676	44311	15356	05348	03582
73364	38416	93128	10297	11419	82937	84389

Tirage au sort

Table de nombres au hasard

- 2 traitements
 - Table de nombres au hasard

Nb	4	4	3	1	1	1	5	3	5	6	0	5	3	4	8	0	3	5	8	2	...
Tt	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	B	B	B	A	A	B	B	...
N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	...

Impair	A
Pair	B

Risque d'inégalité si petits effectifs

→ Ici, si 9 patients inclus : 7A et 2 B

Table de permutation : exemple d'un tirage au sort équilibré tous les 8 sujets

28173	24219	24831	26548	84942
94954	88886	77546	53276	93821
61719	52563	85755	69981	36797
57545	96758	59977	85335	69469
42236	47425	63369	17854	45214
16461	79974	18418	92793	18355
85892	15132	96284	38119	57133
79688	31697	41693	44662	72688
33327	63341	32122	71427	21576
98617	58612	19833	31773	76655
41342	36243	26128	88627	89747
15486	62161	78517	59136	31231
29171	23834	35999	72341	57178
73723	47388	93256	66959	98912
52268	91756	47464	17464	12886
36594	85979	81681	45595	24594
87839	19425	64745	23282	63323
64955	74597	52372	94818	45469

Table de permutation : exemple d'un tirage au sort équilibré tous les 8 sujets

Impair	A
Pair	B

Table de permutation	Traitement attribué (statisticien)	N° boîte patient (investigateur)
5	A	1
3	A	2
6	B	3
2	B	4
4	B	5
9	---	---
8	B	6
1	A	7
7	A	8

CREATE A RANDOMISATION LIST

Use this tool to create a blocked randomisation list for your trial. The generated lists are suitable for use with our [simple randomisation service](#).

Create a list

Seed:

Treatment groups

Block sizes

List length

Strata (optional)
 

name: category 1, category 2, ...

☐ Generate unique randomisation code?

Help

Seed

This value is used to initialise our [pseudo-random number generator](#). The same list will always be created provided you specify the same seed and block sizes *.

Treatment groups

A comma separated list of treatments. For unequal allocation duplicate the treatment name, e.g.

Group A, Group A, Group B

for a 2:1 allocation ratio.

Block sizes

A comma separated list of block sizes. The sizes must be multiples of the number of treatments.

List length

The minimum number of rows to generate. The generated list may be slightly longer than this because of the need to fill blocks.

Important! If you are using stratification, you must make sure that the list is long enough to cover the maximum number of randomisations you expect to perform within any stratum.

The safest option is to set the list length to **sample size x number of strata**.

Strata

Must be formatted

How to cite this tool

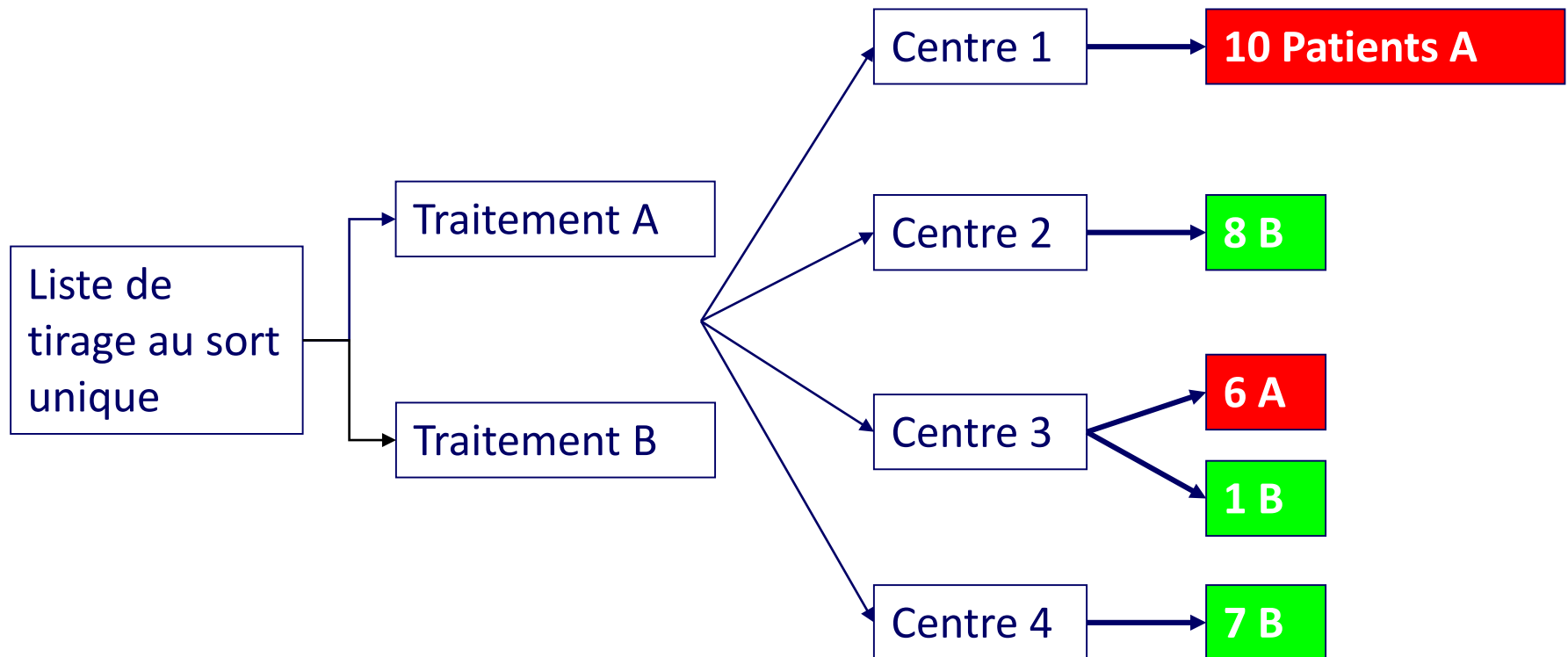
Sealed Envelope Ltd. 2017. Create a blocked randomisation list. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists> [Accessed 3 Oct 2017].

Stratification

- Assurer une répartition de certains facteurs pronostiques ou de variabilité
 - Répartition équitable de 2 traitements pour des facteurs que l'on pense importants : permettre une analyse sur des sous-groupes
- Souvent stratification sur le centre en cas d'essai multicentrique
 - Ainsi chaque centre investigateur aura une liste de tirage au sort différente, idéalement équilibrée tous les 2, 4, 6, 8... patients

Stratification

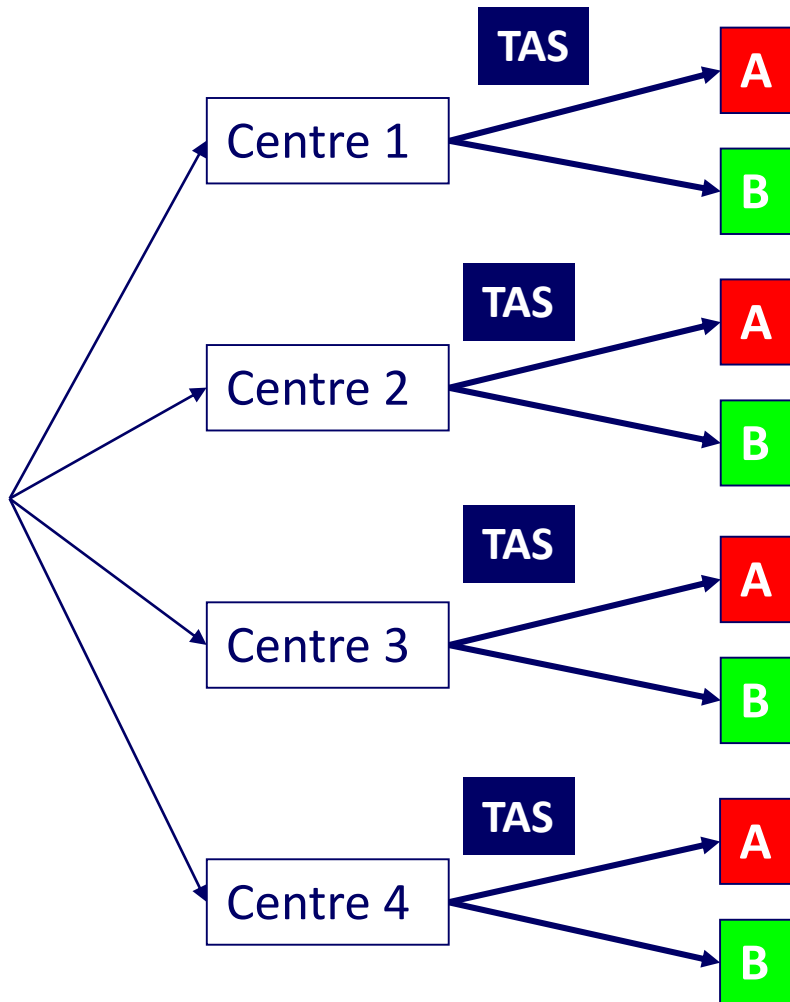
- Pour éviter qu'en cas d'une seule liste, le hasard donne ceci...



→ 16 A + 16 B

Stratification

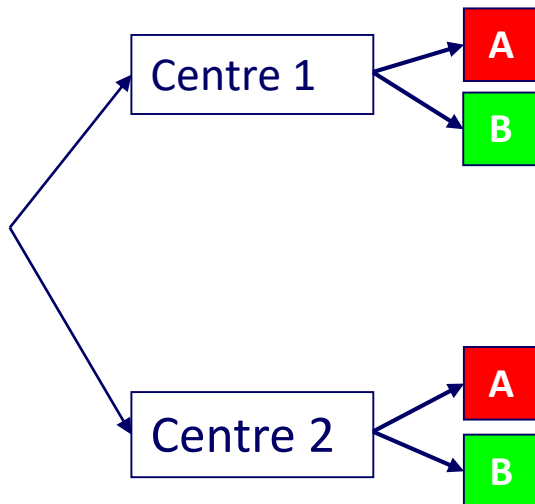
- 1 liste de tirage au sort pour chaque centre



Stratification

Exemple dans le diabète

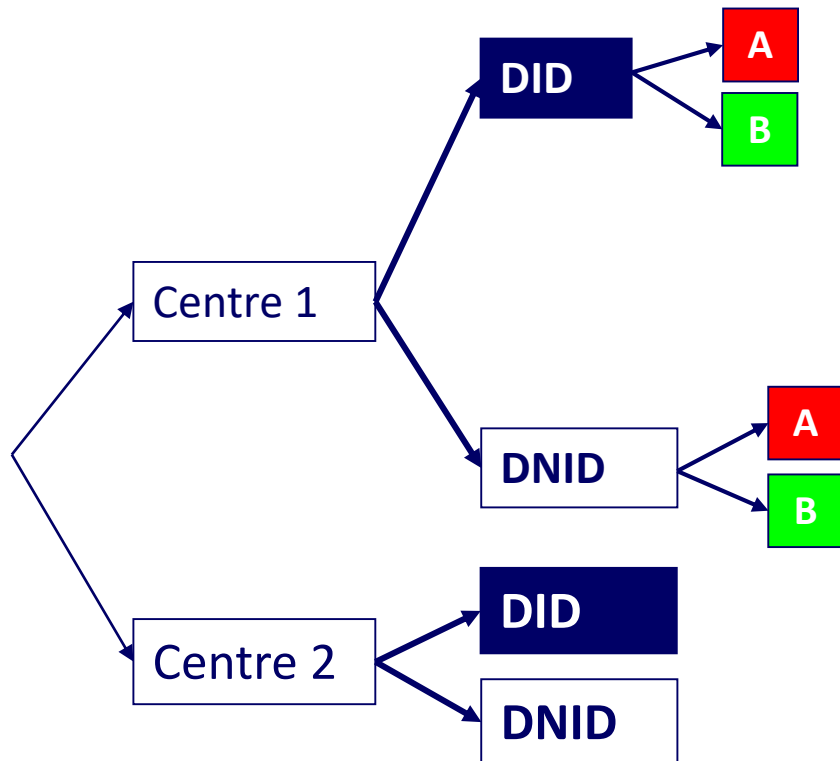
- 1 niveau de stratification : centre



Stratification

Exemple dans le diabète

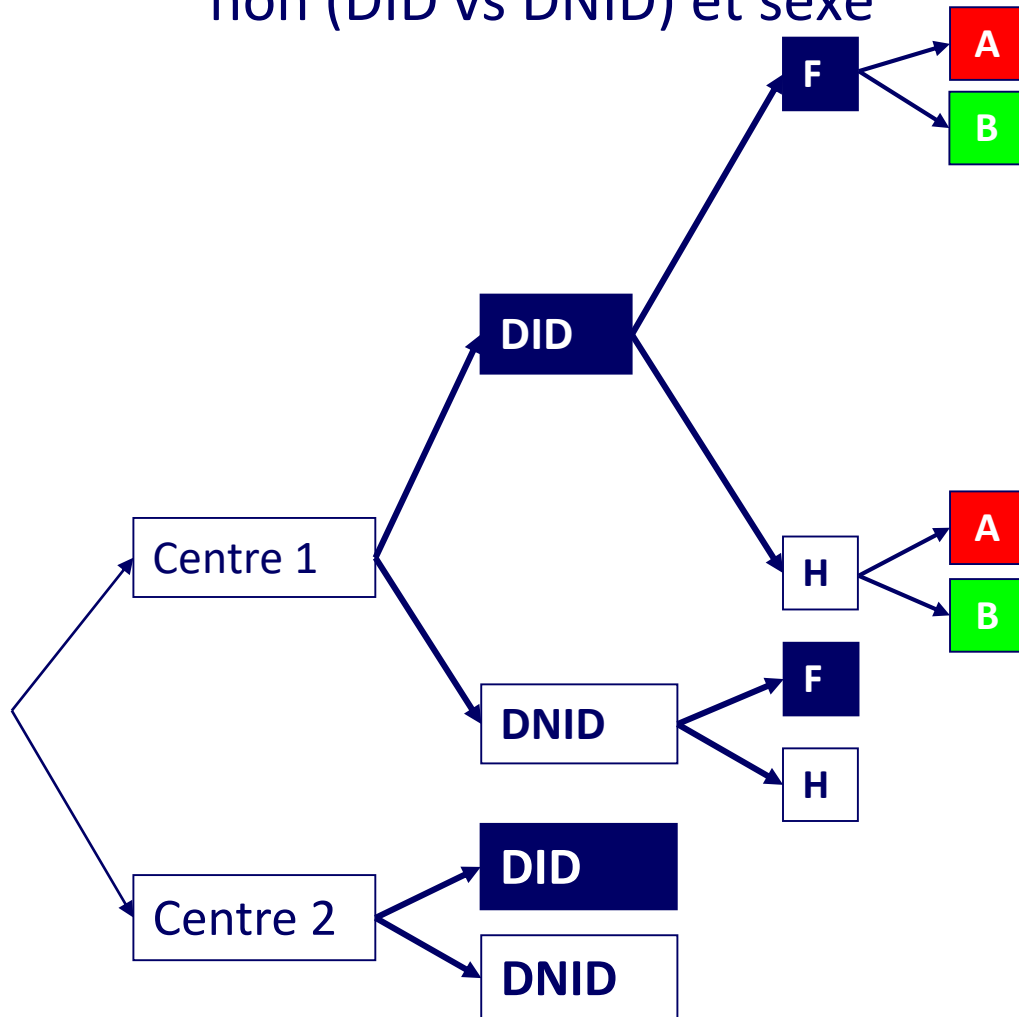
- 2 niveaux de stratifications : centre et insulinodépendance ou non (DID vs DNID)



Stratification

Exemple dans le diabète

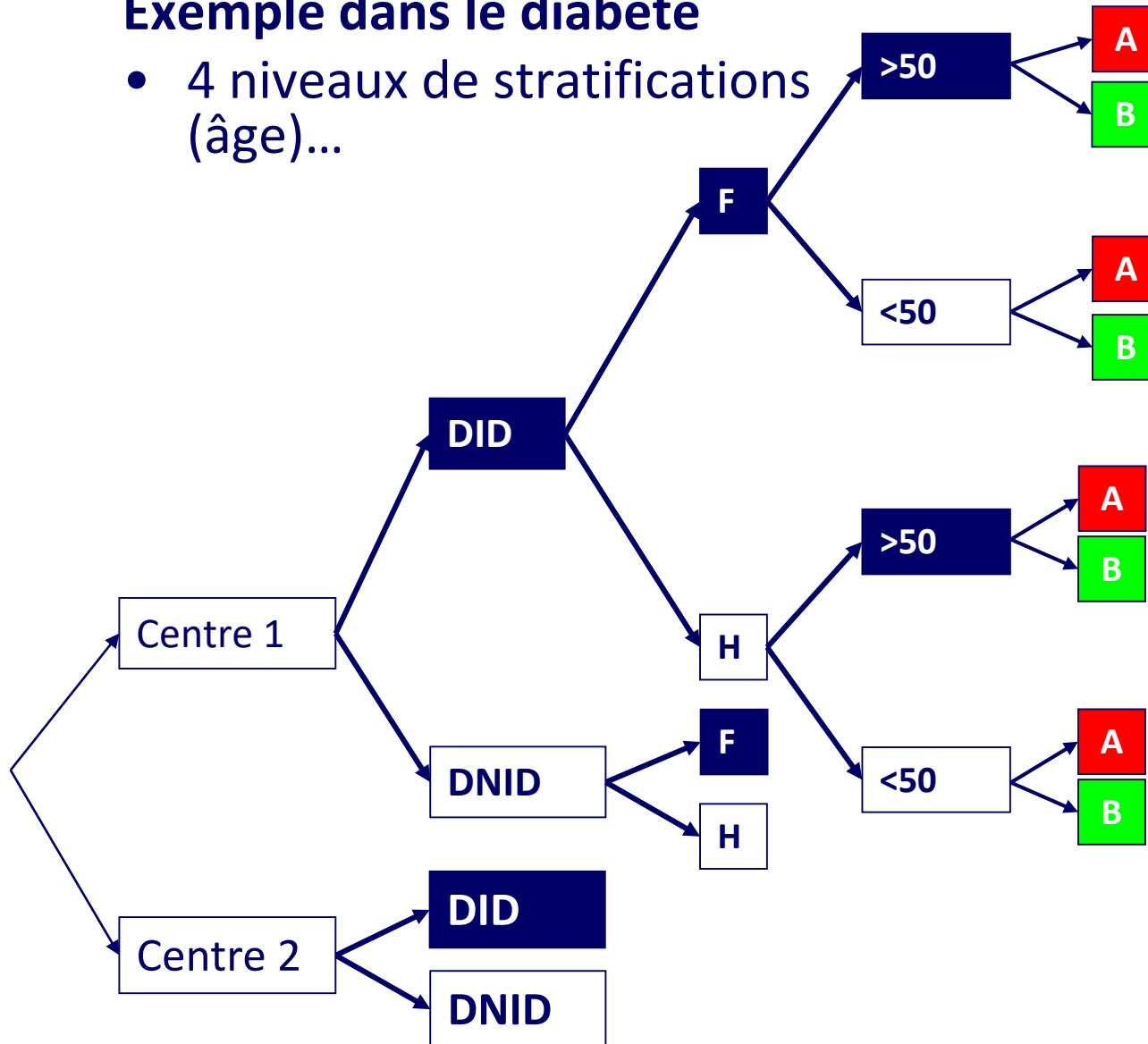
- 3 niveaux de stratifications : centre, insulinodépendance ou non (DID vs DNID) et sexe



Stratification

Exemple dans le diabète

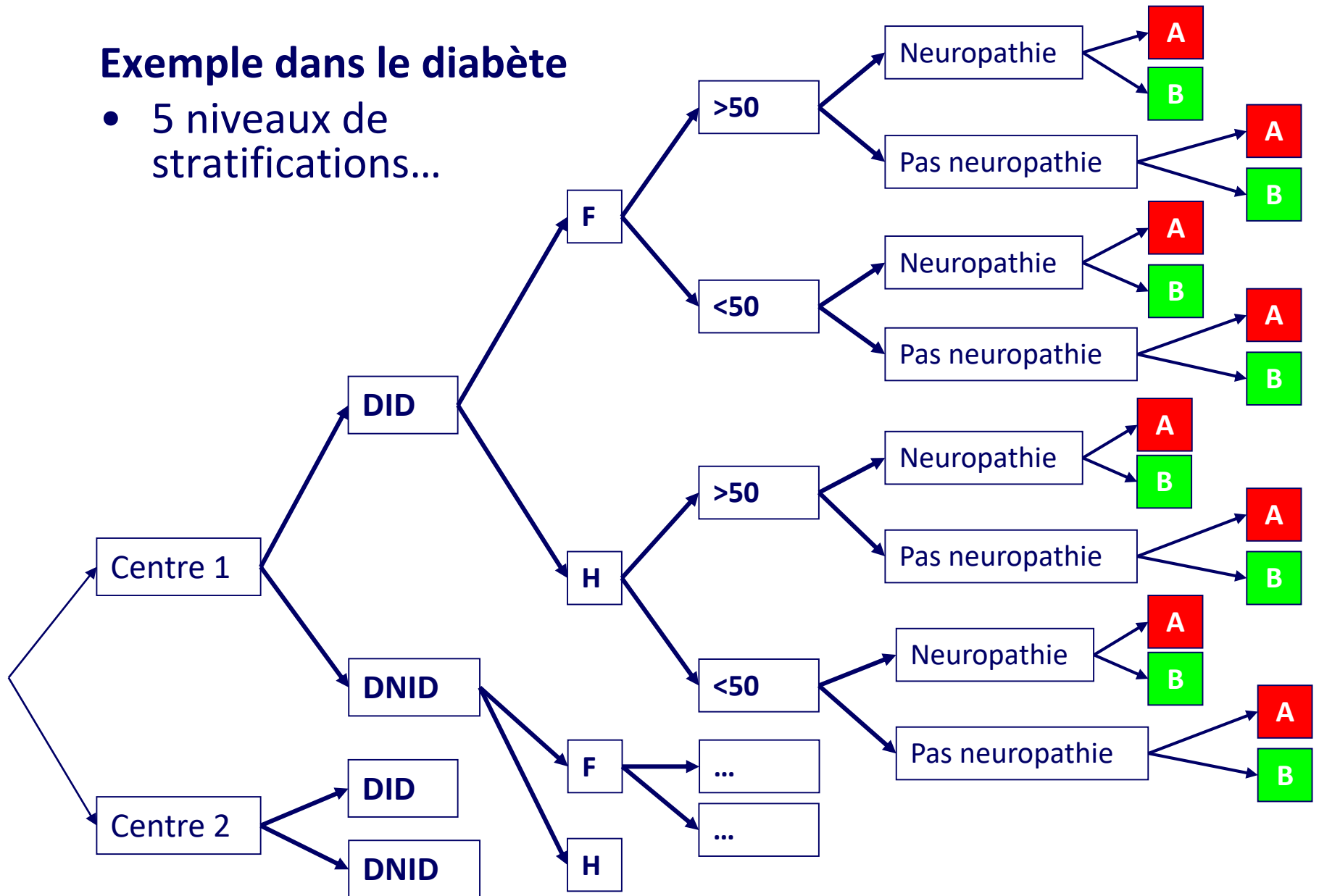
- 4 niveaux de stratifications (âge)...



Stratification

Exemple dans le diabète

- 5 niveaux de stratifications...



Stratification

- Mais attention, en général pas plus de stratifications, sauf si grand nombre de patients :
 - Centre
 - Un facteur pronostique

Essai randomisé en double-aveugle comparant Aérosol de salbutamol avec ou sans bromure d'ipratropium dans l'obstruction des aiguë des voies aériennes (Lancet 1989)

Le tirage au sort était effectué selon l'année de naissance (paire, impaire)	Salbutamol	Salbutamol + ipratropium
Total échantillon	44	59
Sous-groupe : Patients asthmatiques	23	33
Sous-groupe : Asthmatiques sévères (Débit expiratoire de pointe – DEP < 140 l/mn)	12	33
Sous-groupe : BPCO (Bronchite chronique obstructive)	21	26

→ Sans stratification, la constitution « post-hoc » de sous-groupes aboutit le plus souvent à des groupes non comparables