



PROPOSITION DE THESE EN BIostatistique
FINANCEMENT 3 ANS

**Stratégie d'analyse d'un essai randomisé en cluster
avec un critère de jugement de type survie**

Unité d'accueil : INSERM UMR 1246 SPHERE TOURS

Encadrement : Dr Agnès CAILLE

Contexte

Les essais randomisés en clusters (ERCs) sont des essais dans lesquels on randomise, non pas des individus, mais des groupes d'individus, qu'on appelle des clusters. Les clusters randomisés peuvent être, par exemple, des hôpitaux, des cabinets médicaux, des zones géographiques. L'utilisation des ERCs est croissante. Ils sont particulièrement adaptés pour évaluer des interventions de santé publique comme des stratégies de dépistage des cancers ou des campagnes de prévention du tabagisme.

Une conséquence statistique de la randomisation de clusters est la présence d'une corrélation entre les réponses des individus d'un même cluster. Cette corrélation intracluster doit être prise en compte dans la planification de l'essai et nécessite d'augmenter le nombre de sujets nécessaire par rapport à un essai à randomisation individuelle pour atteindre la puissance souhaitée. Cet effet cluster est habituellement quantifié à l'aide du coefficient de corrélation intracluster.

Les méthodes d'analyse d'un ERC doivent également tenir compte de la non-indépendance des sujets d'un même cluster. Les modèles mixtes incluant un effet aléatoire « cluster » et les modèles marginaux estimés par *generalized estimating equations* (GEE) sont ainsi souvent utilisés dans l'analyse des ERCs.

Lorsque le critère de jugement est continu ou binaire, des recommandations existent sur les stratégies d'analyse. Pour un critère de type survie, correspondant au délai avant la survenue d'un événement, il n'existe pas de recommandations dans le cadre des ERCs. En pratique, les résultats préliminaires d'une revue d'ERCs récents montrent que les stratégies utilisées sont souvent inadaptées, notamment parce qu'elles négligent la corrélation intracluster. Des méthodes d'analyse

pour données de survie corrélées existent, mais leurs performances n'ont pas été comparées dans le contexte des ERCs et la meilleure stratégie d'analyse n'a pas été définie clairement pour des données de type survie.

Objectif

L'objectif de ce projet est de définir les méthodes d'analyse optimales pour des ERCs avec un critère de type survie.

Méthodes

Le projet débutera par l'identification de méthodes adaptées pour l'analyse de critères de type survie corrélés, si nécessaire ces méthodes seront étendues au contexte spécifique des ERCs. Les méthodes seront ensuite comparées à l'aide d'une étude de simulation. Les différentes méthodes seront appliquées à trois bases de données d'ERC pour lesquelles nous disposons de l'accord du porteur de projet¹.

Outre les performances statistiques des méthodes sélectionnées, leur facilité (i) d'utilisation et (ii) d'interprétation des résultats produits sera évaluée par un panel associant des cliniciens et des statisticiens, à l'aide notamment d'une recherche de consensus par la méthode Delphi.

Le but de cette étape innovante est de tenir compte à la fois des performances statistiques et d'aspects plus pratiques dans les recommandations de méthodes. Enfin, les méthodes jugées les plus satisfaisantes seront implémentées dans des packages du logiciel R afin d'être disponibles aux plus grand nombre de chercheurs.

Retombées

Ce projet fournira des recommandations de méthodes statistiques adaptées et facilement interprétables pour la gestion des critères de type survie dans les ERCs.

Bibliographie

1. Donner A. Some aspects of the design and analysis of cluster randomization trials. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat.* 1998;47(1):95–113.
2. Austin PC. A comparison of the statistical power of different methods for the analysis of cluster randomization trials with binary outcomes. *Stat Med.* 2007 Aug 30;26(19):3550–65.
3. Kalia S, Klar N, Donner A. On the estimation of intracluster correlation for time-to-event outcomes in cluster randomized trials. *Stat Med.* 2016 Dec 30;35(30):5551–60.
4. Boukdedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PloS One.* 2011;6(6):e20476.

Profil et compétences recherchées

¹Un essai évaluant un programme d'éducation pour augmenter le délai avant la première consultation non programmée chez des patients asthmatiques. Cet essai randomisait des cabinets de médecine générale au Royaume-Uni. (Griffiths C, Bremner S, Islam K, Sohanpal R, Vidal D-L, Dawson C, et al. Effect of an Education Programme for South Asians with Asthma and Their Clinicians: A Cluster Randomised Controlled Trial (OEDIPUS). *PloS One.* 2016;11(12):e0158783.)

Un essai randomisant des services de réanimations et évaluant l'impact du drainage des sécrétions sous glottiques dans la prévention des pneumonies associées à la ventilation (délai jusqu'à la pneumonie).

Un essai comparant deux méthodes d'extubation en réanimation, une avec mise à jeun des patients 6 heures avant et une sans mise à jeun des patients. L'impact sur la mortalité et le délai jusque la réintubation sont étudiés.

Master en statistique ayant de l'expérience dans au moins un des domaines suivants :

- Expérience en recherche clinique ;
- Expérience dans les analyses statistiques de données corrélées
- Expérience dans les analyses statistiques de survie (ou fiabilité)

Compétences computationnelles

- Maîtrise du logiciel R

Compétences rédactionnelles

- Maîtrise du français
- Bonne maîtrise de l'anglais scientifique

Environnement de travail

Notre Unité de recherche est composée de spécialistes en biostatistique, économie de la santé, pharmacologie et psychologie de la santé

Nous avons plus de 15 doctorants dans l'unité

Financement du projet: Contrat doctoral pour 3 ans (Financement déjà disponible, obtenu dans le cadre d'un financement ANR Jeune Chercheur)

L'accueil du ou de la doctorant(e) se fera dans les locaux de l'unité à Tours au sein du CHU de Tours (Hôpital Bretonneau).

Contact

Merci d'adresser votre CV et une lettre de motivation à Agnès Caille agnes.caille@med.univ-tours.fr



Pour en savoir plus

<http://sphere-nantes.fr/>

<https://www.univ-tours.fr/>