Doctorat de Biostatistique

Tours, France

Comparaison de coefficients de corrélation intraclasse dans un essai randomisé en cluster : approche bayésienne

Contexte

Un essai randomisé en cluster est un essai dans lequel des groupes de participants (appelés « clusters ») sont randomisés, plutôt que les participants eux-mêmes. En procédant ainsi, les données recueillies ont une structure hiérarchique : les participants sont emboîtés dans leur cluster d'appartenance, lequel est alloué à un des bras de l'essai. En randomisant des clusters, on induit une corrélation entre les observations : deux participants d'un même cluster ont des réponses qui sont plus semblables que les réponses de deux participants de deux clusters distincts. Cette corrélation, classiquement quantifiée par le coefficient de corrélation intra-classe (CCI) (1), doit être prise en compte au moment de la planification (elle induit une augmentation de l'effectif) ainsi que pour l'analyse, sans quoi l'erreur de type I serait augmentée. Une estimation de cette corrélation intraclasse doit de plus être rapportée, ainsi que préconisé par l'extension CONSORT pour les essais randomisés en cluster (2).

Hypothèse

Une intervention, outre le fait qu'elle peut modifier le niveau moyen de réponse des participants qui lui sont exposés, peut vraisemblablement également modifier la nature de la corrélation intraclasse. En conséquence, il conviendrait, lorsqu'on analyse un essai en cluster, d'estimer un CCI par bras d'intervention, et potentiellement de les comparer.

Exemple

Dans l'essai Pithagore (3) des maternités ont été randomisées pour évaluer l'effet d'une intervention multifacette sur la survenue d'hémorragies de la délivrance et sur leur prise en charge. L'intervention n'a pas montré d'effet sur la survenue des hémorragies. Par contre, lorsqu'on analyse les variables associées à la prise en charge des hémorragies de la délivrance, on observe que les estimations ponctuelles des CCI associés à ces variables sont toujours plus faibles dans le groupe expérimental, en comparaison au groupe contrôle. Un

CCI plus faible témoigne d'une moindre variabilité inter-maternités, ce qui est le reflet d'une harmonisation des pratiques entre les centres. L'intervention mise en place n'a certes pas eu d'effet sur la survenue des hémorragies, mais on peut légitimement se poser la question de savoir si elle n'a pas eu un effet sur l'hétérogénéité des pratiques entre les maternités, ce qui ; en soi, est un résultat d'intérêt.

Objectif

Comparer le coefficient de corrélation intraclasse associé à chacun des deux bras d'un essai randomisé en cluster.

Méthodes

Il est connu qu'il est difficile d'estimer précisément un CCI, y compris dans des essais de grande taille (4). En parallèle, on connaît des résultats sur les CCI : on sait que leurs valeurs sont classiquement comprises entre 0 et 0,05, que les critères de type « process » sont associés à des valeurs plus élevées de CCI que les critères cliniques (5), que pour les critères binaires, il y a une association avec la prévalence (6), etc… autant d'informations a priori connues qui ne sont pas utilisées dans une approche fréquentiste. En conséquence, il semble opportun de s'intéresser aux approches bayésiennes dans ce contexte. Il existe une littérature sur le sujet, pour les données continues (7) et binaires (8) (9). Il est fait mention dans ces travaux d'une extension possible de l'analyse pour considérer une corrélation intraclasse différente selon le bras de randomisation. Mais l'expérience montre que ces méthodes développées ne sont pas présentement utilisées. Nous prévoyons étudier par simulation différentes approches (selon les lois a priori) pour comparer des CCI. Ces méthodes seront appliquées à des jeux de données existant dans le laboratoire, dont l'étude Pithagore.

Résultats attendus

En développant une méthode dont le but est de comparer les CCI associés à chacun des bras de randomisation nous souhaitons faire évoluer les pratiques d'analyse et de reporting des essais randomisés en cluster, en permettant d'étudier en quoi l'intervention à l'étude modifie l'effet clustering.

Références

1. Eldridge SM, Ukoumunne OC, Carlin JB. The Intra-Cluster Correlation Coefficient in Cluster Randomized Trials: A Review of Definitions. Int Stat Rev. déc 2009;77(3):378-94.

2. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, CONSORT Group. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. BMJ. 4 sept 2012;345:e5661.
3. Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rabilloud M, Touzet S, Lansac J, et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. BJOG Int J Obstet Gynaecol. sept 2010;117(10):1278-87.
4. Eldridge SM, Costelloe CE, Kahan BC, Lancaster GA, Kerry SM. How big should the pilot study for my cluster randomised trial be? Stat Methods Med Res. juin 2016;25(3):1039-56.
5. Campbell MK, Fayers PM, Grimshaw JM. Determinants of the intracluster correlation coefficient in cluster randomized trials: the case of implementation research. Clin Trials Lond Engl. 2005;2(2):99-107.
6. Gulliford MC, Adams G, Ukoumunne OC, Latinovic R, Chinn S, Campbell MJ. Intraclass correlation coefficient and outcome prevalence are associated in clustered binary data. J Clin Epidemiol. mars 2005;58(3):246-51.
7. Spiegelhalter DJ. Bayesian methods for cluster randomized trials with continuous responses. Stat Med. 15 févr 2001;20(3):435-52.
8. Turner RM, Omar RZ, Thompson SG. Bayesian methods of analysis for cluster randomized trials with binary outcome data. Stat Med. 15 févr 2001;20(3):453-72.
9. Thompson SG, Warn DE, Turner RM. Bayesian methods for analysis of binary outcome data in cluster randomized trials on the absolute risk scale. Stat Med. 15 févr 2004;23(3):389-410.

Contexte organisationnel

Supervision

Le doctorat sera supervisé par Bruno Giraudeau, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de biostatistique (https://orcid.org/0000-0003-3031-8258) et Moreno Ursino, Chargé de Recherche INSERM (https://orcid.org/0000-0002-5709-4322).

Equipes de recherche

Bruno Giraudeau est co-directeur de l'UMR INSERM 1246 methodS in Patient-centered outcomes and HEalth ResEarch (SPHERE - https://sphere-inserm.fr) qui est une unité bi-site ayant pour tutelle les Universités de Tours et Nantes, ainsi que l'INSERM.
Moreno Ursino est rattaché à l'UMR INSERM, Inria, U1346 (HeKA, https://team.inria.fr/heka/fr/) qui a pour tutelle l'Université Paris cité, l'INSERM et l'Inria.

Lieu d'exercice

Le lieu d'exercice sera Tours. L'inscription en thèse se fera auprès de l'école doctorale Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) à Tours.

Financement

Le financement du doctorat est acquis via un contrat doctoral de l'Université de Tours.

Prise de fonction

Le doctorat débutera à l'automne 2025.

Date limite de candidature

Les candidatures doivent être adressées avant le **25 avril 2025**.

Prérequis

Titulaire d'un Master de biostatistique ou statistique appliquée.
Connaissance de la simulation numérique.
Une connaissance des approches Bayésiennes serait un plus.

La vie à Tours

Comptant 136 000 habitants (360 000 pour l'agglomération) Tours est une ville à taille humaine où il fait bon vivre, et où les loyers sont abordables. Ville étudiante (plus de 30 000 étudiants à l'Université) et de caractère, Tours bénéficie de la douceur et du charme ligérien. Au cœur de la vallée de la Loire, Tours est à proximité de Chenonceau, Chambord, Villandry, le Clos Lucé et bien d'autres sites prestigieux, sur la route de la Loire à vélo … et à 1h de train seulement de Paris.

Place Plumereau

Le pont Wilson, la Loire

Chambord,
Cheverny, Chenonceau

Contact

Bruno Giraudeau
✉ : INSERM U1246 - SPHERE
2ième étage du bâtiment tertiaire
CHRU de Tours
2 Bd Tonnellé
37044 Tours cedex 9
@ : bruno.giraudeau@univ-tours.fr
✆ : +33 2 47 47 46 18