

G. D MAITI

## **Affectation aléatoire des traitements et affectation systématique dans les essais thérapeutiques**

*Les cahiers de l'analyse des données*, tome 18, n° 2 (1993),  
p. 245-254

[http://www.numdam.org/item?id=CAD\\_1993\\_\\_18\\_2\\_245\\_0](http://www.numdam.org/item?id=CAD_1993__18_2_245_0)

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1993, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Les cahiers de l'analyse des données » implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme  
Numérisation de documents anciens mathématiques

<http://www.numdam.org/>

## AFFECTATION ALÉATOIRE DES TRAITEMENTS ET AFFECTATION SYSTÉMATIQUE DANS LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES [AFFECTATION]

G. D. MAITI

À propos d'une application éventuelle de la méthode proposée par D. R. TAVES, voici déjà près de vingt ans, nous croyons opportun de revenir sur le thème de l'attribution des traitements aux malades dans un essai comparatif; avant de considérer les suggestions de l'auteur.

«Minimization : A new method of assigning patients to treatment and control groups»;

Donald R. TAVES, in *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol.XV, n°5, (1974).

### §0 Le modèle usuel des essais thérapeutiques

Le modèle le plus communément prôné est celui de l'essai "prospectif randomisé multicentrique en double aveugle contre placebo". Dans cette formule, tous les termes sont à expliquer et à critiquer.

Le but d'un essai comparatif est, comme le nom l'indique, de comparer les mérites de deux ou plusieurs traitements proposés pour une même affection; celle-ci étant définie par les conditions d'admission dans l'essai.

L'essai est dit prospectif si tous les cas considérés pour comparer les effets des traitements sont recrutés dans le cadre de l'essai, en sorte qu'ils font l'objet d'observations suivant un modèle unique; "prospectif" s'oppose à "rétrospectif"; une étude rétrospective étant, au contraire, fondée sur l'exploitation de dossiers préexistants; voire, dans les méta-analyses, des bilans de plusieurs essais antérieurs.

On dit qu'un essai est "randomisé" lorsqu'à chaque patient entrant dans l'essai, l'un des traitements à comparer est attribué par tirage au sort; la décision aléatoire étant généralement prise par un organisateur unique qui gère l'ensemble des cas. Une telle gestion n'est possible que dans un essai prospectif.

Dans un essai en double aveugle (on dit encore: en double insu; mais qu'importe le terme, si la chose elle-même est à rejeter...), on compare deux ou

plusieurs traitements réduits à avoir même format; et administrés de telle sorte que ni le patient ni le médecin qui le soigne ne savent lequel de ces traitements a été attribué par l'organisateur, lequel fournit les médicaments.

Dans un essai contre placebo, sont comparés un traitement réel et un traitement virtuel de même format.

Pour un essai multicentrique un seul organisateur coordonne des traitements effectués sur des patients recrutés dans plusieurs centres: plusieurs hôpitaux, plusieurs villes, plusieurs pays.

## §1 Critique du modèle usuel

### §1.1 Comparaison globale et diversité des cas

Il n'y a rien à redire au principe de comparaison. Certes, il faut se garder de considérer l'essai comparatif, tel qu'on le pratique communément, comme relevant de la science expérimentale proprement dite. Car, d'une part, le problème thérapeutique posé n'est pas un problème scientifique général; et, d'autre part, le respect dû aux patients limite grandement le domaine des actes permis et même des observations qui sont rarement anodines. Mais du moins l'essai s'efforce-t-il de donner une base sûre à l'empirisme; et - ajouterons-nous - les informations qu'il recueille devraient offrir matière à des considérations scientifiques.

Mais il faut critiquer ce qu'on attend de l'essai, comme conclusion. L'essai prospectif randomisé usuel, se donne pour objet l'étude d'une population potentielle définie par des conditions d'admission; et, bien que les données recueillies soient multidimensionnelles, on se borne, généralement, à en tirer la probabilité de succès de chaque traitement, proposée avec un intervalle de confiance; ou encore une estimation de la validité de l'assertion selon laquelle l'un des traitements est supérieur à l'autre.

Or, pour précises que soient les conditions d'admission, rentrent nécessairement, dans une même affection, des cas divers; notamment quant à la gravité de la cause et à la fragilité du terrain; et, souvent, en l'état de la nosologie, on comprend sous le même nom des cas relevant de maladies bien distinctes, encore à découvrir. On peut attendre, *a priori*, que, dans la diversité des cas, chacun des traitements à comparer ait son domaine propre, où il l'emporte sur les autres. S'il en est ainsi, les mérites relatifs des traitements ne peuvent être appréciés en comparant deux nombres: ce sont les domaines propres qu'il s'agit de cerner.

### §1.2 Affectation aléatoire ou libre choix

L'affectation aléatoire vise, au contraire, à ôter tout effet aux contingences des cas individuels. Il faut d'abord concéder que le procédé a sa raison d'être. Imaginons que l'on compare deux traitements. L'un est bien connu, a une

efficacité limitée et offre peu de risque; tandis que sur l'autre, nouvellement introduit, et qui passe pour agressif, on fonde des espoirs pour les cas désespérés. Laissés libres dans leurs choix, médecins et malades réserveront ce dernier traitement aux cas gravissimes; où il aura un taux de succès modéré, même s'il s'agit de succès dont chacun était inespéré. Tandis que le traitement anodin, spécialisé dans les cas bénins, aura un taux de succès très élevé. Au contraire, en faisant litière des choix personnels, l'affectation aléatoire fournira pour les deux traitements des taux de succès calculés par échantillonnage sur l'ensemble du domaine potentiel des cas rentrant dans l'affectation considérée; et donc, des taux qu'on pourra légitimement comparer.

Mais une telle affectation est-elle légitime? Alors qu'elle expose des cas bénins à un risque mal apprécié; qu'elle ôte à des cas gravissimes une chance - fût-elle minime - d'amélioration, voire de guérison. À ces objections, les tenants de la randomisation répondent sèchement que celle-ci est la seule voie par laquelle acquérir aujourd'hui des certitudes qui demain serviront à tous.

Nous affirmons, au contraire, qu'en laissant libre choix aux médecins et aux patients, on aura un domaine potentiel de recouvrement, où ni l'une ni l'autre des méthodes ne s'imposera; et qui sera le lieu de comparaisons valides. Encore faut-il que, par l'analyse des correspondances, ait été défini un facteur général ou indice de gravité des cas; les taux de succès de chaque thérapeutique étant calculés, séparément, sur les intervalles consécutifs de cet axe. Le moyen le plus simple de déterminer un tel axe est, on le sait, d'analyser le tableau croisant les modalités de l'état initial du patient avec les modalités de l'issue du traitement, toutes thérapeutiques confondues.

### **§1.3 Effet placebo et double insu**

Le simple fait d'être l'objet de soins attentifs, ou seulement d'un examen médical, a, sur certains patients, un effet favorable; lequel se manifestera non seulement par une plus grande complaisance à endurer le mal, mais aussi par une amélioration somatique, au moins temporaire, liée au bien-être psychique. Tel est l'effet placebo. Contribuent à cet effet le prestige du médecin, son assurance à vanter le traitement qu'il prescrit, le renom du traitement lui-même.

En donnant à deux traitements que l'on compare des formats identiques et en opérant sous ce format à l'insu du malade et même du médecin, l'organisateur entend neutraliser l'effet placebo; ou, plus exactement, la différence entre les effets placebo propres à chacun des deux traitements.

Plus précisément, l'affectation à un traitement par l'autorité d'un organisateur, que celui-ci décide de façon purement aléatoire ou suivant une procédure plus complexe (telle que celle proposée par D. R. TAVES et considérée dans la suite), ne se borne pas à égaliser les effets associés aux deux traitements: il perturbe le jeu même de l'effet placebo. D'abord, en général, parce que médecin, patient et médicament sont enveloppés dans le brouillard. Et ensuite,

parce que l'effet placebo propre à la posologie d'une drogue est conféré à l'autre. Ceci importe grandement si, comme il est fréquent, on entend comparer, une drogue administrée en une seule prise, par exemple au réveil; avec une autre, administrée en deux prises, matin et soir. Dans l'essai, tout patient aura, chaque jour, deux prises le matin et une le soir; comme s'il suivait à la fois les deux traitements; même si, en fait, seules les prises afférentes au traitement qui lui a été assigné apportent un principe actif. L'effet placebo sera donc toujours celui d'un traitement administré matin et soir; ce qui renforcera de façon bien plus sensible celui des deux traitements dont la posologie normale consiste en une prise unique. Renforcement qu'on ne peut négliger s'il s'agit d'un traitement psychotrope; ou d'un antihypertenseur.

D'autre part, le double insu est impossible en dehors des thérapeutiques purement médicamenteuses: par exemple si l'on compare chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Même pour les thérapeutiques médicamenteuses, il se peut que le médecin indentifie le traitement reçu d'après ses effets, notamment certains effets secondaires; éventualité que K. WHITE & coll. ont récemment considérée sous ce titre plaisant: "Side effects and the blindability of clinical drug trials" (cf. *American Journal of Psychiatry*, Vol.149, pp. 1730-1731; ou le compte-rendu de L. CHNEIWEISS, in *Abstract Neuro et psy*, n°97, p.8, 1993).

Il va sans dire que si le choix est libre, il n'y a pas lieu d'agir en double insu.

#### §1.4 Le placebo comme alternative à une thérapeutique

D'abord ne pas nuire! *primum non nocere*, est un adage hérité de la médecine antique. Dans certains cas, le médecin hésite entre un traitement non dénué de risque et l'abstention; éventuellement dissimulée sous un traitement anodin mais inefficace. Un tel traitement, n'ayant d'autre prétention que de plaire ou seulement de consoler, reçoit communément le nom de placebo. Beaucoup de médicaments, dont l'effet physiologique n'a jamais été prouvé, mais seulement conjecturé sur la base de raisonnements au mieux plausibles, sont regardés aujourd'hui comme de purs placebo.

Dans de nombreux essais, conduits en double aveugle, sont comparés quant à l'efficacité, un véritable médicament et un placebo de même format. C'est pousser à l'extrême l'arbitraire de la randomisation. Le placebo n'est moralement admissible, comme alternative imposée à un traitement, que s'il n'y a pas de second traitement, de quelque efficacité, auquel le premier puisse être comparé. Quant l'on envisage un nouveau médicament, ou plus généralement une nouvelle thérapeutique, la place accordée à la nouveauté ne devrait être autre que celle qu'en leur âme et conscience, lui accordent les médecins dûment avertis. Certes, il est plus facile de montrer qu'un médicament est supérieur au placebo, que de délimiter, dans l'espace potentiel des cas, le domaine où ce

médicament est, à quelque titre, préférable aux autres déjà en usage: mais c'est ceci que doit faire l'essai et non cela. Nous répétons que l'analyse des correspondances, en étalant les cas dans un espace, permet d'apprécier, par zones, les effets des divers traitements.

### **§1.5 Recrutement multicentrique des cas pris en compte**

Si l'on se borne à calculer des probabilités globales sur un domaine unique, il importe que celui-ci soit rigoureusement défini; non seulement par des frontières précises, mais comme une distribution de masse: ou, si l'on préfère, comme une loi de probabilité: or cela n'est pas possible. Prenons un exemple qui, bien que non réaliste, nous paraît représenter ce que peut être un essai dans tout domaine de la pathologie, pour autant que n'y sont pas connues les modalités d'action qui fondent les différences d'efficacité entre les traitements. Supposons que l'on compare l'efficacité de la colchicine à celle du salicylate de soude, sur les douleurs articulaires: selon qu'il y aura, dans la population, plus de goutteux ou plus de rhumatisants, l'emportera la colchicine ou le salicylate. Si les deux affections sont à peu près également répandues, la conclusion dépendra des contingences du recrutement des sujets. Donner à l'essai une large base multicentrique n'aura d'autre effet que d'ajouter à des aléas dans le recrutement des individus, des aléas dans le choix des centres et des pondérations relatives de ceux-ci. Il n'est pas sans exemple que des essais multicentriques, de plus en plus coûteux, se succèdent en apportant des conclusions alternées.

Le prestige des essais multicentriques est tel qu'on en programme portant seulement sur quelques dizaines de cas; avec moins de cinq cas par centre. Or, dans un tel essai, la diversité des centres, bien loin d'améliorer la convergence des estimations statistiques, introduit un bruit supplémentaire. Il y a, en effet, des différences entre les centres quant à la pratique des actes thérapeutiques et des observations; et, sur peu de cas, rien ne permet de déceler et de compenser ces différences, même d'après une analyse multidimensionnelle.

Un essai multicentrique est, en revanche, pleinement justifié si les conditions d'admission sont si restrictives qu'on ne peut trouver quelques dizaines de cas dans un seul centre; soit qu'il s'agisse d'une affection rare, soit d'une classe de patients délimitée quant à l'âge, au risque professionnel etc. D'autre part, on peut attendre, de l'analyse multidimensionnelle de nombreux dossiers venant de plusieurs centres, une vue globale de la diversité des cas meilleure que celle fondée sur un seul centre spécialisé quant au genre de vie et au climat.

### **§1.6 Exploitation rétrospective des données et normalisation des observations**

L'affectation - aléatoire ou semi-aléatoire - des traitements aux patients, par un organe central, n'est possible que dans essai prospectif. Dans les données

rétrospectives, règne le libre choix; à moins qu'on ne reprenne les dossiers de plusieurs essais randomisés, où toutefois les conditions d'admission varient d'un essai à l'autre; ce qui complique le calcul d'une efficacité globale. L'analyse des correspondances est apte à traiter un ensemble de cas, recrutés sans conditions *a priori*; et pour lesquels les traitements ont été choisis suivant des principes variés. Encore faut-il que les dossiers soient de format uniforme; ou, du moins, que l'on puisse extraire de chacun des dossiers pris en compte un ensemble déterminé de variables.

On ne peut, d'autre part, faire fi de certaines critiques communément formulées contre les études rétrospectives. Avec le temps, changent l'efficacité des soins, l'agressivité des souches pathogènes etc; en sorte que des traitements considérés comme identiques sont appliqués dans des conditions différentes. De plus, même si certaines variables sont notées dans tous les dossiers, il se peut que des variables essentielles ne soient correctement appréciées que depuis peu; ce qui ôte tout intérêt à des observations réduites au format ancien. Il en est ainsi particulièrement pour le SIDA: ont simultanément progressé le traitement des infections opportunistes, l'observation fine des classes de lymphocytes...

Relativement à la doctrine reçue des essais randomisés, l'analyse des correspondances laisse aux praticiens une plus grande liberté. Mais toute collecte systématique impose des contraintes. D'une part, il faut s'accorder sur un dossier minimum comportant des variables qu'on ne doit pas omettre de relever; même si l'espacement des bilans complets peut être laissé libre. D'autre part, on doit fixer *a priori* pour chacun des traitements admis, une posologie; ou, au moins, des principes suivant lesquels cette posologie sera adaptée au cas du patient; faute de quoi la multiplicité des stratégies thérapeutiques n'offrira matière à aucune comparaison systématique.

Nous avons dit que la place accordée à la nouveauté ne devrait être autre que celle qu'en leur âme et conscience, lui accordent les médecins dûment avertis. Cette règle sauve malade et médecin de l'arbitraire d'une affectation aléatoire; il reste possible qu'un traitement excellent, faute d'avoir été apprécié *a priori*, ne recueille pas assez de suffrages pour que la supériorité en soit démontrée dans un essai. Il y a, dans le choix même du projet, un inévitable arbitraire.

## §2 Suggestions de Donald R. TAVES et suggestions ultérieures

### §2.1 Dérogations à l'affectation aléatoire

Les auteurs mêmes qui acceptent la randomisation ont remarqué que celle-ci manquait parfois son but; lequel est d'imposer, par l'autorité centrale, un équilibre entre les groupes recevant les divers traitements à comparer. Nous même avons plusieurs fois trouvé, dans des essais, une répartition des sujets entre les groupes, qui, quant à la gravité de l'état initial, semblait tout autre

qu'aléatoire (cf., e.g., [HÉMATOPROTECT.], in [Prat. MED.], MC2 n°10; ou CAD, Vol.XVI, n°2. 1991). D'ailleurs, peu important ici les épreuves de validité auxquelles on a recours pour déceler, dans la répartition des sujets, un biais peu compatible avec une affectation aléatoire. Le but est d'obtenir des groupes équilibrés en imposant, dans chaque cas, un traitement dont, de plus, ni le patient ni le médecin ne savent quel il est. Pour atteindre ce but, on peut, suivant l'esprit, sinon la lettre, des essais randomisés, limiter le jeu du hasard; recourir à une affectation systématique, si celle-ci assure un meilleur équilibre que ne le fait le hasard.

### **§2.2 Affectation des traitements aux sujets répartis en blocs d'après des variables initiales**

Ceci s'impose particulièrement si, comme nous suggérons aussi de le faire, on prend en compte explicitement la diversité des conditions initiales; au lieu de considérer comme un tout inanalysé la population potentielle définie par les conditions d'admission. Un cas simple, considéré par D. R. TAVES, est celui où deux traitements sont comparés sur une population répartie, e.g. suivant l'âge, en  $n$  classes ou "blocs". L'auteur rappelle comment, selon un usage commun, l'affectation peut être faite de telle sorte qu'au sein de tout bloc la différence entre les nombres de sujets soumis à chacun des deux traitements ne dépasse pas 1. Tout sujet nouvellement recruté, est, d'abord, nécessairement compris dans un bloc: au premier sujet rentrant dans un bloc, un traitement est affecté aléatoirement; le deuxième sujet rentrant dans ce même bloc reçoit l'autre traitement; et ainsi de suite, alternativement, les sujets de rang impair font l'objet d'un tirage au hasard, tandis que ceux de rang pair reçoivent le traitement requis pour maintenir l'égalité.

Cependant, si l'on prend en compte plusieurs variables initiales, le nombre des blocs est nécessairement élevé: par exemple, avec 5 variables ayant chacune 2 modalités, on délimite 32 blocs. A moins de considérer plusieurs centaines de sujets, on aura, dans certains blocs, une répartition déséquilibrée (0/1) ou (1/2); particulièrement si les blocs ont des poids en probabilité nettement différents. En fait, une description adéquate de l'état basal peut requérir un nombre de modalités tel que, généralement, un sujet réalisera une combinaison de modalités dont il offre le seul exemple. Ceci limite l'intérêt de l'affectation par blocs; même si le but ultime n'est pas de dépouiller les résultats de l'essai bloc par bloc, mais de calculer une efficacité globale assise sur une répartition équilibrée des traitements.

### **§2.3 Affectation systématique par minimisation d'un critère de déséquilibre entre les groupes afférents aux traitements**

C'est pourquoi D. R. TAVES propose d'affecter autoritairement chaque nouveau sujet, en considérant l'ensemble des affectations déjà faites; et non seulement celles qui concernent des sujets rentrant dans le même bloc que lui (ou, en général, des sujets rentrant dans les mêmes modalités de toutes les



variables retenues pour décrire l'état basal). Plus exactement, l'auteur propose de faire le bilan du déséquilibre inhérent à une répartition de  $n$  sujets en deux groupes, A et B, au niveau de chacune des modalités de toutes les variables: si des  $n$  sujets,  $n_{\mu}$  rentrent dans une certaine modalité  $\mu$  (e.g. sont dans une certaine tranche d'âge), dont  $n_{\mu A}$  et  $n_{\mu B}$  reçoivent respectivement les traitements A et B, la contribution de cette modalité au déséquilibre est  $\ln n_{\mu A} - n_{\mu B}$ ; la somme de ces différences étendue à l'ensemble des modalités exprime, selon TAVES, le déséquilibre global. Supposons que se présente un  $(n+1)$ ème sujet: il n'y a pour lui que deux affectations possibles, A ou B: on choisit celle qui, compte tenu des  $n$  affectations déjà faites, donne la plus faible valeur du déséquilibre global; c'est seulement dans le cas particulier où les deux valeurs sont égales, que l'on tire au hasard. Éventuellement, on tient compte de l'inégale importance des variables en attribuant à chacune de celles-ci un poids, ou coefficient, dont sont affectés, dans le calcul du déséquilibre global, les termes afférents aux modalités de cette variable.

Comme elle vise à rendre minimum un critère global de déséquilibre, l'auteur appelle "affectation par minimisation" la règle qu'il propose.

Afin d'apprécier l'effet de cette règle, TAVES, part d'une étude réelle, avec 15 variables et 40 patients (numérotés de 1 à 40 dans l'ordre de leur admission dans l'essai); il engendre aléatoirement 1000 permutations des nombre de 1 à 40; et calcule ce qu'auraient été les affectations des patients si ceux-ci avaient été recrutés dans l'ordre de chacune de ces permutations; il calcule également des affectations par une randomisation usuelle (conduite, toutefois, en affectant autoritairement un patient sur deux, afin que la différence entre sujets déjà admis dans les traitements A et B ne dépasse jamais 1). Il apparaît que l'équilibre entre groupes A et B est meilleur, en moyenne, quand on applique la règle de minimisation: sont repectées au sein de chaque groupe non seulement les valeurs moyennes des variables (découpées en classes pour la minimisation), mais aussi les corrélations entre celles-ci.

#### §2.4 Zones de gravité et sous-groupes *a posteriori*

Nous ne mettons pas en doute le remarquable succès de l'affectation par minimisation pour équilibrer la répartition des variables initiales prises en compte. Mais la question reste posée d'équilibrer les groupes quant à la gravité de l'atteinte initiale ou à la valeur pronostique des contingences individuelles (âge, conditions de traitement). Dans l'étude [HÉMATOPROTECT.], déjà citée, la gravité de la cytopénie, à l'état initial, est asimilée au premier facteur issu de l'analyse d'un tableau croisant l'ensemble des 60 sujets participant à l'essai avec les modalités des dix variables d'un hémogramme, codée chacune barycentriquement suivant trois modalités. Cette analyse n'a été faite qu'après recrutement de l'ensemble des sujets; mais une analyse partielle aurait pu être faite, par exemple après recrutement de 30 sujets; effectif suffisant pour obtenir

un facteur général de cytopénie; d'après lequel on déciderait de l'affectation des nouveaux cas, pour équilibrer au mieux les groupes A et B.

Du dépouillement des essais par zones de gravité, un auteur cité par TAVES, A. R. FEINSTEIN, semble avoir eu l'intuition; même s'il ne disposait pas de moyens appropriés pour l'analyse multidimensionnelle. N'ayant pu consulter les travaux originaux de FEINSTEIN, nous proposons les idées de cet auteur d'après ce qu'en dit TAVES (dont nous interprétons le texte en français):

“FEINSTEIN considère comme déraisonnable de ne pas tenir compte des variables du contexte (extra variates) parce que la distribution biaisée de ces variables peut fausser les conclusions d'une étude. Il se fie si peu à la planification prospective de l'évaluation de plusieurs résultats, qu'il suggère que les sous-groupes soient définis rétrospectivement. Et, puisque l'importance d'une variable dépend de l'objet de l'analyse, il conseille de déterminer des sous-groupes appropriés pour chacun des résultats définitifs recherchés.”

Il semble que FEINSTEIN distingue entre sous-groupes définis *a priori*, au sein de chacun desquels l'organisateur de l'essai peut, autoritairement, assurer une répartition égale entre traitements A et B; et sous-groupes *a posteriori*, constituant d'un certain point de vue (e.g. tel risque) ce que nous appelons une zone homogène; sur laquelle on peut comparer les effets des traitements A et B, même si, dans la zone, ceux-ci ont été attribués à des nombres de sujets différents. Nous croyons, toutefois, que seule l'analyse des correspondances permet de définir valablement ces sous-groupes *a posteriori*.

### **§2.5 Affectation d'après analyse factorielle en cours de recrutement**

Dans le projet d'essai qui nous a été communiqué, les organisateurs se proposent d'appliquer la méthode de minimisation de TAVES avec 4 variables ou facteurs

Le centre : avec autant de modalités qu'il y aura de centres de recrutement ;  
 le sexe : 2 modalités ;  
 contexte : 2 modalités, présence ou absence d'une affection liée à celle sur laquelle le traitement est censé agir;  
 terrain : 2 modalités, distinguées pour une variable continue en rapport avec cette même affection.

Les 4 variables sont toutes, à divers titres, pertinentes; mais il est clair que le choix en a été restreint par le projet d'appliquer la méthode de minimisation. L'âge importe autant que le sexe; et ce que nous avons appelé “contexte” et “terrain” ne suffit aucunement à apprécier la gravité d'un cas; particulièrement si la variable de terrain est découpée en 2 modalités seulement; modalités délimitées par un seuil dont on ne peut affirmer, *a priori*, qu'il sera adapté à la population reçue dans l'essai. Équilibrer les groupes A et B quant aux modalités retenues

