

La détection et la modélisation des centres atypiques dans des données multicentriques

Natalie DENNIS¹ ; Emmanuel CURIS^{1,2,3} ; Lucie BIARD^{1,4} ; Sylvie CHEVRET^{1,4}

1. Service de biostatistiques & informatique médicale, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France
2. Laboratoire de biomathématiques, plateau iB², faculté de pharmacie, université Paris Descartes, Paris, France
3. UMR 1144 « Variabilité de la réponse aux psychotropes », INSERM – Paris Descartes – Paris Diderot, Paris, France
4. 4UMR 1153 Equipe « Epidémiologie Clinique et Statistiques pour la Recherche en sAnté (ECSTRA) », INSERM – Paris Diderot Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Thème privilégié : Modélisation des valeurs extrêmes en santé

Dans les essais cliniques demandant le recrutement d'un grand nombre de patients, plusieurs centres en règle participent aux inclusions (essais multicentriques). Cela introduit naturellement une hétérogénéité dans les observations, due aux différences entre les centres, même après harmonisation des procédures liée au protocole de ces essais. Cette hétérogénéité entre observations est classiquement prise en compte par l'introduction d'un effet « centre » (ou cluster) aléatoire, conduisant à des modèles à effets mixtes. Dans ces modèles, la population de chaque centre est supposée homogène et la distribution des différences entre eux souvent gaussienne.

Néanmoins, si tester l'existence d'un effet centre est intéressant pour connaître l'influence du lieu de prise en charge des patients, pouvoir détecter un voire plusieurs centres atypiques parmi l'ensemble des centres recruteurs est également important.

Dans ce travail, nous présentons l'application à cette problématique de méthodes classiques de détection de valeurs atypiques dans un échantillon, à partir du recueil des effets aléatoires associés à chaque centre. Les propriétés de ces approches, en termes de puissance et de risque de première espèce, ont été explorées par simulation et seront présentées.

En particulier, nous considérons le cas de covariables continues dans un modèle linéaire à effets mixtes avec des effets aléatoires gaussiens. Plusieurs cas différents de centre atypique sont considérés : (0) l'absence de tout centre atypique ; (1) un centre avec un effet aléatoire d'espérance non-nulle ; (2) un centre avec un effet aléatoire de variance élevée ; et (3) un centre avec un effet fixe.