

Monitoring statistique centralisé : performances des méthodes en fonction du nombre de centres investigateurs.

Serge NIANGORAN^{1,2}; Valérie JOURNOT^{1,2}; Delphine GABILLARD^{1,2}; Xavier ANGLARET^{1,2}; Amadou ALIOUM¹

1. Université de Bordeaux, INSERM U1219 (Bordeaux Population Health), Equipes Biostatistique et IDLIC, Bordeaux, France
2. PACCI/site ANRS-MIE de Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire

Contexte : La qualité des données collectées lors des études en recherche clinique est une préoccupation majeure pour tous les acteurs. Elle conditionne le niveau de preuve des résultats, la capacité à démontrer l'efficacité des interventions étudiées et donc la capacité à lutter de façon préventive ou curative contre les maladies. Pour renforcer cette qualité, les institutions internationales de recherche clinique recommandent désormais des approches de monitoring des données fondées sur les risques en se servant des informations centralisées, parmi lesquelles le monitoring statistique centralisé (MSC). Le MSC compare statistiquement les distributions des variables d'un site investigateur à celles de l'ensemble des autres sites, permettant ainsi de repérer les sites atypiques et les erreurs systématiques. Plusieurs méthodes de MSC ont été proposées, mais aucune n'est actuellement considérée comme le « *gold standard* ». Par ailleurs, ces méthodes ont jusqu'ici été testées dans des essais comportant des nombres de sites et de participants élevés, supérieurs à ceux de la majorité des essais cliniques. Nous avons donc comparé les performances des techniques de MSC actuellement proposées lorsqu'elles sont appliquées à un nombre de sites plus réduits.

Méthode : Nous avons identifié 4 méthodes de MSC pour une application au niveau site investigateur. Ces 4 méthodes utilisent des modèles linéaires à effets mixtes, une approche bayésienne de modèle de mélanges finis, une mesure de distances standardisées par la variance de l'échantillon ou des tests de Student. Ces 4 méthodes ont été programmées sous le logiciel R et une série de simulations a été réalisée en faisant varier les tailles et le nombre de sites investigateurs. Nous avons simulé des essais cliniques multicentriques de 10 à 200 centres, avec des taux de centres atypiques allant de 1% à 40%. Pour chacune de ces configurations, les écarts à la moyenne ont été étalés de 1 à 10 et un total de 500 réplifications ont été réalisées.

Résultats : Quel que soit le nombre de centres, la sensibilité de chacune des méthodes augmente avec l'écart à la moyenne du modèle des centres non atypiques (appelés modèle "null") et cette augmentation décroît avec le taux de sites atypiques. Pour les méthodes utilisant les modèles linéaires et la distances standardisées, cette tendance tend à disparaître rapidement au-delà de 30% de données atypiques. La spécificité augmente avec l'écart à la moyenne du modèle "null" avec les méthodes utilisant des modèles linéaires à effets mixtes ou la mesure de distances standardisées par la variance, tandis qu'elle diminue avec la méthode des tests de Student et reste presque stationnaire avec la méthode bayésienne de modèle de mélanges finis. La décroissance de spécificité avec la méthode des tests de Student est plus rapide avec l'accroissement du taux de sites atypiques.

Discussions : L'évaluation des sensibilités et spécificités des méthodes de MSC en fonction de l'objectif des simulations permet de faire des recommandations de méthodes selon le design des essais. Cette étude, réalisée sur des données continues gaussiennes, est extensible aux variables catégorielles pour la comparaison des proportions d'occurrence d'évènements.