

SUJET DE THESE 2017 : APPLICATION DE LA THEORIE DE MESURE DE RASCH A LA RECHERCHE CLINIQUE : IMPLICATIONS PRATIQUES ET THEORIQUES D'UNE DEMARCHE METROLOGIQUE DE L'EVALUATION DES CRITERES DE JUGEMENT CLINIQUES DANS LES ESSAIS THERAPEUTIQUES

Objet :

Thèse dans le cadre d'une convention CIFRE

Encadrement

Société d'accueil : Modus Outcomes (<https://modusoutcomes.com>)

Encadrant professionnel : Dr. Antoine Regnault – Global lead – Statistics

Laboratoire d'accueil : INSERM 1246 - SPHERE – methodS in Patient-centered outcomes and HEalth ResEarch (<http://www.sphere-nantes.fr>)

Directeur de these: Dr. Jean-Benoit Hardouin / Pr. Véronique Sébille

Contexte

La démonstration de l'efficacité de nouveaux traitements dans le cadre de la recherche clinique s'appuie sur la génération de preuves sur des critères biologiques et cliniques. L'évaluation de ces critères de jugement est un enjeu majeur pour lesquels il est nécessaire de disposer de bonnes méthodes d'évaluation. Pour les critères cliniques, l'évaluation passe par l'utilisation d'échelles, remplies par les soignants ou directement par les patients ou leurs proches. Ces échelles permettent de générer des « scores » qui sont utilisés pour évaluer les critères de jugement ciblés.

Cependant, un nombre ne fait pas une mesure. Pour que l'évaluation de nouveaux traitements sur des critères cliniques soit rigoureuse, il est donc nécessaire de poser la question de leur mesure par les scores générés par les échelles. Les critères cliniques (par exemple les signes et symptômes ou le fonctionnement) n'étant pas des attributs physiques directement observables, leur évaluation doit s'appuyer sur la théorie psychométrique. Jusqu'à présent, les méthodes psychométriques dites « traditionnelles » ont été privilégiées dans le cadre de la recherche clinique : la grande majorité des échelles utilisées dans les essais thérapeutiques ont, au mieux, été développées et « validées » par le

biais de méthodes de la théorie classique des tests. Or, cette approche ne permet pas d'assurer que les échelles possèdent les propriétés fondamentales nécessaires à une bonne mesure [1]. Deux questions centrales ne sont pas traitées de manière satisfaisante par la théorie classique des tests : la production d'échelles d'intervalle (la distance entre les valeurs des scores n'est pas constante sur l'intégralité de l'échelle) et l'invariance de mesure (les scores dépendent de la population et les conditions dans lesquelles ils sont appliqués). L'utilisation de la théorie classique des tests constitue donc une vraie limite pour les critères cliniques d'évaluation de nouveaux traitements. Les méthodes de la psychométrie moderne ont été développées pour améliorer l'approche traditionnelle. Elles reposent sur l'utilisation de modèles stochastiques de la réponse aux questions constituant l'échelle, en intégrant deux types de paramètres : les paramètres liés aux questions constituant l'échelle, et ceux liés à l'individu pour lequel la mesure est réalisée.

Le modèle de Rasch, nommé d'après Georg Rasch qui l'a initialement proposé [2], tient une place particulière au sein de la psychométrie moderne car il possède deux propriétés essentielles : la séparation des paramètres liés aux items et aux individus et l'exhaustivité du score [3, 4]. Ces propriétés constituent la base à partir de laquelle il est possible d'envisager la construction d'une mesure satisfaisant aux exigences de la métrologie, notamment concernant l'invariance de mesure. Le modèle de Rasch a donc conduit au développement d'une théorie de la mesure qui s'intègre naturellement dans une démarche métrologique [5-7].

En pratique, plusieurs approches sont envisageables pour appliquer la théorie de la mesure de Rasch à la recherche clinique. La première question à traiter est celle de l'étalonnage : est-il préférable d'utiliser une échelle étalonnée ou de ré-étalonner l'échelle pour chaque essai thérapeutique ? Ensuite, plusieurs solutions méthodologiques sont possibles pour évaluer le bénéfice d'un traitement sur un critère clinique dans un essai thérapeutique (*i.e.* comparer les groupes de traitement) : utiliser le score (en tirant parti de la propriété d'exhaustivité), utiliser une estimation des paramètres du modèle liés aux individus, ou intégrer une variable représentant les groupes à comparer dans un modèle de Rasch explicatif. Ces différentes solutions basées sur le modèle de Rasch pour la comparaison de groupes, telle qu'elle est nécessaire pour la démonstration du bénéfice de nouveaux traitements, a été explorée dans une recherche précédente [8]. Cette recherche avait pour objet l'étude de l'impact en termes de biais et de puissance de la comparaison des groupes, selon les différentes approches et la présence de données manquantes. Néanmoins, cette recherche ne s'intégrait pas dans une démarche métrologique globale (par exemple la question de l'étalonnage de la mesure n'était pas posée).

Ainsi, les implications pratiques et théoriques de l'utilisation de la théorie de mesure de Rasch dans les essais cliniques dans une approche métrologique restent largement à établir. Une question métrologique centrale est celle de l'incertitude de mesure. Le bureau international des poids et mesures a publié un fascicule méthodologique intitulé « Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure » - *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)* [9]. Une approche métrologique de l'évaluation des critères de jugement cliniques dans les essais thérapeutiques devrait donc étudier comment les recommandations décrites dans ce document peuvent s'appliquer à ce contexte et quelles en seraient les conséquences pour l'étude des nouveaux traitements dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Objectif

L'objectif de cette recherche est d'étudier comment la théorie de la mesure de Rasch peut être appliquée dans le cadre de la démonstration des bénéfices de nouveaux traitements dans les essais cliniques et s'inscrire dans une démarche métrologique.

Organisation des travaux de recherche

La première phase de la thèse consistera à se familiariser avec la théorie de la mesure de Rasch et la démarche métrologique, ainsi que leur articulation. L'objectif de cette première phase sera d'identifier comment la théorie de mesure de Rasch peut s'intégrer à une démarche métrologique pour la démonstration du bénéfice d'un nouveau traitement sur des critères cliniques, en identifiant les différentes alternatives possibles.

La deuxième phase de la thèse sera de comparer les différentes approches en identifiant leurs avantages et leurs limites. Cette comparaison devra non seulement s'appuyer sur des critères statistiques, mais également pratiques et métrologiques. Cette phase pourra faire l'objet d'application des différentes approches sur des jeux de données issus des projets de Modus Outcomes, ou des exercices de simulations.

La troisième phase consistera à étudier comment l'incertitude de mesure des critères cliniques peut être prise en compte dans le contexte de l'utilisation de la théorie de mesure de Rasch. Cette phase aura pour objet l'évaluation de la pertinence de l'approche décrite dans le GUM au cas de l'évaluation des critères cliniques dans un essai thérapeutique.

La thèse fera l'objet de plusieurs publications scientifiques, aussi bien méthodologiques qu'appliquées. Une première publication pourra présenter les différentes approches possibles pour l'utilisation de la

théorie de mesure de Rasch dans les essais thérapeutiques, en comparant leurs implications pratiques et méthodologiques. Une seconde publication pourra présenter l'implication de l'utilisation de la théorie de la mesure de Rasch sur la caractérisation et la prise en compte de l'incertitude de mesure de l'évaluation du bénéfice d'un nouveau traitement sur un critère d'évaluation clinique. Des publications relatives à des applications pratiques de la démarche étudiée dans la thèse à différents contextes, issus des projets de Modus Outcomes, sont également envisageables.

Bibliographie

1. Hobart, J.C., et al., *Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations*. Lancet Neurol, 2007. **6**(12): p. 1094-105.
2. Rasch, G., *Probabilistic models for some intelligence and attainment tests*. 1960, Copenhagen: Danish Institute for Education Research (Expanded edition (1980) with foreword and afterword by B.D. Wright, Chicago: The University of Chicago Press, 1980. Reprinted Chicago: MESA Press, 1993. Available from www.rasch.org/books.htm).
3. Andrich, D., *Rasch models for measurement*. Sage University paper series on quantitative applications in the social sciences, 07-068, ed. M.S. Lewis-Beck. 1988, Beverley Hills, CA: Sage Publications.
4. Wright, B. and M. Stone, *Best Test Design: Rasch Measurement*. 1979, Chicago, IL: MESA College Press.
5. Cano, S.J., et al., *On Trial: the Compatibility of Measurement in the Physical and Social Sciences*. Journal of Physics: Conference Series, 2016. **772**.
6. Pendrill, L.R., *Man as a Measurement Instrument*. The journal of Measurement Science, 2014. **9**(14).
7. Pendrill, L.R. and W.P. Fisher, *Quantifying Human Response: Linking metrological characterisations of Man as a Measurement Instrument*. Journal of Physics: Conference Series, 2013. **459**(1).
8. Hamel, J.F., et al., *Biases and power for groups comparison on subjective health measurements*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e44695.
9. JCGM 100, *Guide pour l'expression de l'incertitude de mesure*. 2008.

Profil recherché

Les principales qualités recherchées chez le doctorant sont **l'autonomie, la curiosité et le dynamisme** ainsi que **la rigueur et l'attention au détail**. La thèse étant réalisée au sein d'une entreprise, le doctorant devra savoir **s'adapter aux exigences d'une structure privée**, plus précisément une petite équipe, au sein d'une société de conseil internationale dynamique et innovante.

Le stagiaire devra évidemment avoir de **solides bases statistiques** qui lui permettront de comprendre tous les composants de la problématique du stage ainsi que les éléments méthodologiques nécessaire à son traitement. Le sujet de la thèse étant à la croisée de plusieurs champs de recherche (psychométrie, biostatistique clinique, métrologie), le doctorant devra posséder une grande curiosité

intellectuelle. Posséder une grande attention aux détails et être rigoureux seront essentiels pour la réussite de la thèse, mais également pour l'intégration dans l'équipe de Modus Outcomes.

De bonnes capacités de communication, orales et écrites, sont aussi souhaitées. Modus Outcomes étant une société internationale, **un bon niveau d'anglais serait un vrai plus**.

Environnement de la thèse

Le stage se déroulera au sein de l'équipe française de Modus Outcomes, basée à Lyon. Modus Outcomes est une jeune société de conseil à l'industrie pharmaceutique, spécialisée dans la démonstration du bénéfice des traitements sur des critères cliniques. Modus Outcomes est une structure très dynamique qui encourage l'innovation et le développement d'idées nouvelles. En particulier, Modus Outcomes détient une expertise internationale reconnue dans le domaine de l'application de la théorie de mesure de Rasch au domaine de la santé.

L'encadrement du doctorant sera réalisé par Antoine Regnault (PhD ; Global Lead - Statistics), biostatisticien avec près de 15 ans d'expérience. Mr Regnault a encadré des stagiaires de M2 statistiques à plusieurs reprises, et a déjà précédemment encadré une thèse CIFRE.

L'encadrement universitaire du doctorant sera pris en charge par le Dr. Jean-Benoit Hardouin et le Pr. Véronique Sébille de l'équipe INSERM 1246 SPHERE, basée à Nantes, et dont l'application du modèle de Rasch aux problématiques médicales est un domaine de recherche central.

La thèse sera réalisée au sein de l'entreprise Modus Outcomes à Lyon. Des déplacements réguliers du doctorant à Nantes sont prévus pour rencontrer l'encadrant universitaire. Ces déplacements seront aussi organisés de façon à ce que le doctorant puisse suivre les modules de formation, obligatoires pour l'école doctorale.

La mission du doctorant impliquera de partager son temps entre les travaux directement liés à son sujet de thèse (travail bibliographique, définition précise de la question de recherche, application des méthodes à des jeux de données réelles, simulation, rédaction) et sa participation à des projets liés à l'activité de Modus Outcomes. Les projets sur lesquels le doctorant interviendra seront liés au sujet de thèse.

Un comité de thèse sera organisé pour suivre les progrès des travaux de recherche du doctorant. Il se réunira annuellement et intégrera, en plus des encadrants universitaires et professionnel, deux chercheurs dont les thématiques de recherche sont proches de celui de la thèse. Il veillera également

à l'équilibre du temps de travail du doctorant entre sa recherche liée directement au sujet de thèse et sa participation aux projets appliqués dans le cadre de l'activité de Modus Outcomes.

Le doctorant sera responsable du bon déroulement de la thèse sur le plan administratif, dans la limite de ses prérogatives (relations avec l'université, relations avec l'ANRT).

Durée de la thèse

3 ans, à compter de la rentrée universitaire 2017/2018

Financement

Le doctorant sera salarié par Modus Outcomes pendant 3 ans, dans le cadre de la thèse CIFRE. Une convention tripartite sera établie entre le doctorant, Modus Outcomes et l'unité INSERM 1246. Les frais liés à la recherche (déplacements, inscription universitaire) seront pris en charge par Modus Outcomes. Un poste informatique sous environnement Windows, les logiciels statistiques appropriés, ainsi que les logiciels de bureautique (MS Office), seront mis à la disposition du doctorant par Modus Outcomes durant la thèse.

Contact

M. Antoine Regnault, Global Lead- Statistics, antoine.regnault@modusoutcomes.com,

+33 7 88 56 32 05

Modus Outcomes, 61 cours de la Liberté 69003 LYON