

## MESURE ET COMPARAISON DE CONCEPTS SUBJECTIFS TELS QUE LA QUALITE DE VIE DANS LES ESSAIS CLINIQUES : APPROCHES PSYCHOMETRIQUES ET BAYESIENNES

### Contexte

L'évaluation du vécu et de la qualité de vie (QdV) des patients prend de nos jours une place importante dans l'évaluation du suivi et des prises en charge et les données rapportées par les patients eux-mêmes sont souvent recueillies grâce à des questionnaires regroupant différents items (questions) au sein de différentes dimensions (physique, émotionnelle, sociale, spirituelle...).. Il est important de souligner que dans certaines pathologies le corps médical est non seulement à la recherche d'un traitement ou d'une procédure efficace mais cherche aussi à améliorer les conditions et la qualité de vie du patient. Par exemple, une chirurgie mammaire réparatrice post-mastectomie est un acte particulièrement éprouvant pour les patientes, d'un point de vue physique comme émotionnel, qui peut avoir des répercussions lourdes dans la vie quotidienne. Ainsi, l'évaluation du succès de l'intervention repose largement sur des critères de jugement reflétant la perception de la patiente concernant son bien-être (physique, psychologique, sexuel) ainsi que sa satisfaction concernant le résultat de l'intervention, mais aussi sa relation avec le corps médical.

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 ces méthodes dites 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] : la distance entre les valeurs des scores (somme des réponses aux items par exemple) n'est pas constante sur l'intégralité de l'échelle (absence de mesure d'intervalle) et les scores dépendent de la population et les conditions dans lesquelles ils sont appliqués (l'invariance de mesure n'est pas respectée). L'utilisation de cette approche constitue donc une vraie limite pour les critères cliniques d'évaluation de nouveaux traitements issus de questionnaires mesurant la QdV, la fatigue, le bien-être, l'anxiété, .... Les méthodes de la psychométrie moderne, et en particulier le modèle de Rasch [2], présentent une alternative intéressante : 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 (paramètres d'items), et ceux liés à l'individu pour lequel la mesure est réalisée. En pratique, plusieurs approches sont envisageables pour appliquer un modèle de Rasch à la recherche clinique et l'une des questions centrales est celle de l'étalonnage : est-il préférable d'utiliser une échelle étalonnée (on considère que les paramètres d'items sont parfaitement connus) ou de ré-étalonner l'échelle (on suppose que le paramètre est inconnu et suit une certaine distribution) pour chaque essai thérapeutique ?

L'idée est de partir des données disponibles avant l'essai clinique sur chaque paramètre et d'actualiser nos connaissances sur ces paramètres au fur et à mesure de l'avancée de l'essai. Dans ce cas, une démarche bayésienne sera entreprise. L'inférence bayésienne permet de mettre en évidence comment nos croyances ou connaissances existantes, exprimées en termes de distribution de probabilités, sont modifiées par l'apport des nouvelles informations que constituent les observations. Le paramètre d'intérêt est décrit à partir d'observations objectives antérieures, de jugements subjectifs ou d'une combinaison des deux, qui s'exprime par une densité de probabilité *a priori*. Les informations obtenues par l'ajout de nouvelles observations sont alors synthétisées à travers la fonction de vraisemblance du paramètre, et le produit normalisé de la loi *a priori* et de la vraisemblance définit la densité *a posteriori* du paramètre sur laquelle sont basées les conclusions. Pour prendre en compte l'incertitude initiale sur le bénéfice du nouveau traitement, il est possible de décrire la densité de probabilité autour d'une estimation initiale, issue du

jugement d'un panel d'experts ou dans notre cas la distribution des paramètres des questionnaires issue de l'étape de validation avant le début de l'essai. L'approche bayésienne peut s'avérer ainsi très utile dans l'aide à la décision et dans la connaissance en cours d'étude de l'estimation du paramètre recherché. Enfin, le calcul de probabilités prédictives permet de prendre en compte les conséquences d'une telle prise de décision.

Cette dernière démarche semble intéressante car elle permettrait à la fois de prendre en compte les résultats préalables issus de la validation psychométrique de la plupart des échelles mesures utilisées dans les essais cliniques et l'incertitude que l'on peut avoir sur la valeur des paramètres d'items.

### **Objectif**

Le stage visera à comparer deux méthodes pour gérer l'étalonnage dans un modèle de Rasch pour comparer le vécu des patients selon la prise en charge évaluée au sein d'un essai clinique : considérer que les paramètres d'items sont parfaitement connus ou supposer une distribution *a priori* pour ces paramètres dans un cadre Bayésien.

Dans un premier temps, un exemple réel d'essai clinique dans lequel le résultat d'une intervention est évalué selon des critères subjectifs mesurés par une échelle basée sur le modèle de Rasch sera analysé. Cet exemple impliquera vraisemblablement un essai clinique comparant deux procédures de chirurgie mammaire réparatrice en utilisant le questionnaire BREAST-Q, qui évalue différents aspects de l'expérience liée à une chirurgie mammaire. Les performances de l'utilisation des modalités de gestion de l'étalonnage seront ensuite évaluées au moyen d'une étude de simulation.

### **Missions**

Le stage sera réalisé dans le cadre d'une collaboration entre 2 unités INSERM : l'UMRS 1138 INSERM, équipe 22 au centre de recherche des cordeliers et l'U1246 SPHERE en collaboration avec la société Modus Outcomes. Le stagiaire bénéficiera de la synergie des développements méthodologiques déjà réalisés dans les domaines Bayésiens et Psychométriques des deux unités en lien avec la société Modus Outcomes spécialisée dans l'évaluation thérapeutique intégrant la perspective du patient et en Psychométrie.

- Application des méthodes de gestion de l'étalonnage pour s'approprier les approches psychométriques et Bayésiennes

- Etude de simulation : simulation des données selon un modèle de Rasch (disponible dans l'U1246 SPHERE), analyse des jeux de données simulées selon l'approche Bayésienne (disponible dans l'UMRS 1138) ou non, analyse des résultats de simulation, valorisation par une publication dans une revue internationale

### **Profil attendu**

Le candidat devra être étudiant en Master 2 Biostatistique ou équivalent. Il devra avoir une bonne connaissance des modèles linéaires généralisés à effets aléatoires. Il devra être à l'aise avec les langages de programmation de logiciels statistiques (R et Stata) et avoir une appétence pour la programmation.

Les principales qualités recherchées sont l'autonomie, la curiosité et le dynamisme ainsi que la rigueur. De bonnes capacités de communication, orales et écrites, sont aussi souhaitées. La recherche en santé s'inscrivant dans un cadre international, un bon niveau d'anglais serait un vrai plus.

## Références

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](http://www.rasch.org/books.htm))

## Structures d'accueil :

INSERM U1246 SPHERE « methodS in Patient-centered outcomes and HEalth REsearch », <http://www.sphere-nantes.fr/>. L'unité Inserm U1246 SPHERE est une équipe de recherche des Universités de Nantes et de Tours. Cette équipe de recherche pluridisciplinaire centre ses travaux sur la perception des patients de leur état de santé et de leur implication dans la démarche thérapeutique. L'étudiant stagiaire collaborera avec les membres de l'équipe particulièrement concernés par l'axe « Mesure de la perception et du vécu du patient », composé de chercheurs qui ont tous une expérience de recherche sur les problématiques liées à l'utilisation de modèles de Rasch et les études de simulation. Les encadrants du stage sont localisés à l'IRS 2 à Nantes.

UMRS 1138 INSERM, équipe 22 au centre de recherche des cordeliers et INSERM U1246 SPHERE « methodS in Patient-centered outcomes and HEalth REsearch »

Lieu de stage : Institut de Recherche en Santé 2 (IRS2) – Université de Nantes – 22, Boulevard Bénoni-Goullin, 44200 Nantes

Encadrants : Véronique Sébille, PU-PH et Sarah Zohar, DR INSERM

Durée souhaitée : 6 mois

**Merci d'adresser votre CV et lettre de motivation à**

Véronique Sébille

[veronique.sebille@univ-nantes.fr](mailto:veronique.sebille@univ-nantes.fr)