

# THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

Ecole Doctorale n° 605

*Biologie Santé*

Spécialité : Epidémiologie, Analyse de Risque, Recherche Clinique

Par

**Angély LOUBERT**

**Application de la théorie de mesure de Rasch à la recherche clinique :  
Implications pratiques et théoriques d'une démarche métrologique de  
l'évaluation des critères de jugement cliniques dans les essais thérapeutiques**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le « **date** »

Unité de recherche : UMR INSERM 1246 - SPHERE « methodS in Patient-centered outcomes & HEalth ResEarch »

## Rapporteurs avant soutenance :

Alain LEPLEGE  
Hervé DEVILLIERS

Professeur des universités, Université Paris 7 Denis Diderot  
Professeur des universités - Praticien hospitalier, Université de Bourgogne

## Composition du Jury :

Président : **Prénom Nom**  
Examineurs : Alexandra ROUQUETTE  
Jean-Luc KOP  
Dir. de thèse : Jean-Benoit HARDOUIN  
Co-dir. de thèse : Véronique SEBILLE  
Encadrant : Antoine REGNAULT

**Fonction et établissement d'exercice (8)**  
Professeur des universités - Praticien hospitalier, Université Paris Saclay  
Maître de conférence des universités, Université de Lorraine  
Maître de conférence des universités - Praticien hospitalier, Nantes Université  
Professeur des universités - Praticien hospitalier, Nantes Université  
Global Lead – Statistics, Modus Outcomes

**Titre :** Application de la théorie de mesure de Rasch à la recherche clinique : Implications pratiques et théoriques d'une démarche métrologique de l'évaluation des critères de jugement cliniques dans les essais thérapeutiques

**Mots clés :** Mesures de santé subjectives, Essais cliniques, Modèle de Rasch, Métrologie

**Résumé :** La métrologie a permis de définir des standards qui ont grandement bénéficié aux mesures dites physiques, sur lesquelles sont basés la plupart des critères de jugement des essais cliniques. L'utilisation croissante des échelles patients ou mesures « patient-reported outcomes » (PROs) dans les essais cliniques rend plus que jamais souhaitable l'amélioration de leur fiabilité et de leur interprétabilité, afin d'atteindre le même niveau de crédibilité que les critères de jugement classiques. L'objectif de ce travail est ainsi d'explorer les apports de la métrologie pour la démonstration de l'efficacité des thérapeutiques par les critères de jugement PROs des essais cliniques. Le modèle de Rasch a précédemment été mis en avant concernant son intérêt pour l'obtention de mesures PROs qui satisfont les principes métrologiques.

Une première étape de ces travaux consistait à conceptualiser l'essai clinique dans le cas d'un critère de jugement PRO selon un modèle scientifique qui s'appuie sur le vocabulaire métrologique : l'essai clinique comme système de mesure. Partant de ce modèle, nous listons et catégorisons les sources d'incertitude de mesure qui interviennent dans un essai, ce afin de, *in fine*, améliorer son expression avec les résultats PROs de l'essai. Enfin, nous présentons les résultats d'une étude de simulation qui suggèrent que l'étalonnage des mesures PROs n'affecte pas la capacité de l'essai à montrer un effet du traitement, lorsque celui-ci existe. Issues de ces travaux, des propositions peuvent ainsi être formulées afin d'améliorer la mesure de l'expérience des patients dans les essais cliniques.

**Titre :** Application of Rasch Measurement Theory to clinical research: Practical and theoretical aspects of a metrological approach for the evaluation of clinical trial endpoints

**Keywords :** Patient-reported outcomes, Clinical trials, Rasch model, Metrology

**Abstract :** Metrology benefited to physical measures, on which most clinical trial endpoints are based on. As Patient-Reported Outcomes mesures (PROs) are more and more used in clinical trials, it is urgent that they reach the same level of credibility and interpretability than traditional trial endpoints. The objective of this work was thus to explore how metrology can benefit to the demonstration of efficacy as per the PRO endpoints from clinical trials. The Rasch model has previously shown numerous advantages in fulfilling metrological requirements.

A first step of this work was to conceptualize the trial in the case of a PRO endpoint through a scientific model, based on metrological vocabulary: the clinical trial as a measurement system. From this, we list and categorize measurement uncertainty sources in clinical trials, in order to improve its expression with the trial PRO results. Finally, we present the results from a simulation study which suggest that calibration of PRO measures does not negatively impact the results from the trial. Proposals to improve measurement of patient experience in clinical trials are then made based on this work.