

# Doctorat de Biostatistique

## Tours, France

### **Estimation de l'effet d'une intervention complexe sous la forme d'une différence de risques dans le cadre d'un essai randomisé en cluster**

Un essai randomisé en cluster est un essai randomisé dans lequel on randomise non pas des individus mais des groupes d'individus correspondant à des unités sociales qu'on appelle des clusters. A titre d'exemples, on peut randomiser des médecins (ce qui signifie que tous les patients d'un médecin sont alors alloués au même groupe), des services ou hôpitaux, des EHPADs, ou encore des écoles, des familles ou des zones géographiques. Ce schéma expérimental est peu utilisé pour évaluer de nouveau médicament mais il est particulièrement adapté pour évaluer des modalités de prise en charge, des changements dans le parcours de soin, des actions de promotion de la santé ou encore des interventions éducatives. A titre d'exemple, l'étude Printemps vise à évaluer des actions de promotion du recours à une application smartphone dédiée à la prévention du suicide. Les interventions évaluées dans un essai en cluster sont le plus souvent des interventions dites complexes, ce qui signifie qu'elles comportent plusieurs composantes liées les unes aux autres (par exemple une formation de professionnels de santé, la mise en place d'un nouveau logiciel de soins et la distribution de documentation à l'ensemble du personnel d'un service).

La randomisation de clusters conduit à une structure hiérarchique des données : les participants sont emboîtés dans des clusters, lesquels sont alloués aléatoirement à un groupe. Dès lors, il existe une corrélation dans les données, ce qui invite à utiliser des modélisations de type modèles mixtes ou équations d'estimation généralisée (GEE). Lorsque le critère de jugement est binaire, un lien logit est classiquement utilisé, ce qui conduit à estimer des odds-ratios (ORs). Or s'il est effectivement intéressant d'estimer un effet intervention sur une échelle relative (au moyen d'un OR ou d'un risque relatif), il est également souhaitable de l'estimer sur une échelle absolue, par exemple au moyen d'une différence de risques. L'objet de ce doctorat est de travailler sur les méthodes qui permettent d'obtenir une estimation d'une différence de risque dans le cadre d'un essai en cluster en deux groupes parallèles, afin d'identifier la meilleure approche statistique.

Le travail de thèse s'appuiera sur des simulations, et les résultats seront illustrés au moyen de données réelles issues d'essais randomisés en cluster. A titre d'exemples, on peut citer l'étude Ambroisie, qui a évalué l'intérêt d'une stratégie de vacuité gastrique maximale péri-extubation chez des patients de réanimation, l'étude Pralimap qui s'est focalisée sur des interventions visant à prévenir l'obésité d'adolescents scolarisés en collèges, ou l'étude Apache 3 qui a comparé deux stratégies de stimulation des femmes à participer au dépistage du cancer du col.

## Contexte organisationnel

### *Projet ESCIENT*

Ce doctorat correspond à un des work-packages du projet ESCIENT financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR – AAPG 2021) et qui s'intéresse plus globalement à l'estimation de l'effet d'interventions complexes :

*Les interventions complexes sont constituées de composantes interagissant entre elles. Dans la recherche sur les services en santé et la recherche interventionnelle en santé, elles sont souvent évaluées par des essais randomisés en cluster, i.e., on randomise des unités sociales. Il est alors difficile de déterminer la population à analyser. La distinction entre une déviation au protocole et une adaptation de l'intervention au contexte est ténue ; le manque d'observance peut être dû aux participants eux-mêmes ou à des événements intercurrents ; l'adaptation de l'intervention au contexte invite à considérer une population d'analyse « as treated ». Des recommandations claires sont nécessaires. Ces essais sont aussi un défi statistique : alors qu'on raisonne volontiers en termes de différence de risques, les résultats sont généralement exprimés au moyen d'odds-ratios. A ce jour, aucune recommandation statistique n'existe. Le projet ESCIENT se propose de répondre à ces manques.*

Le projet ESCIENT associe deux équipes de recherche : l'une comptant des chercheurs(es) travaillant sur la méthodologie des essais en cluster (SPHERE - <https://sphere-inserm.fr>) l'autre comptant des chercheurs(es) travaillant sur les interventions complexes (APEMAC - <https://apemac.univ-lorraine.fr/>).

### *UMR INSERM 1246 - SPHERE*

L'unité de recherche dans laquelle se déroulera le doctorat est l'UMR INSERM 1246 methodS in Patient-centered outcomes and HEalth ResEarch (SPHERE - <https://sphere-inserm.fr>). Cette unité bi-site a pour tutelle les Universités de Tours et Nantes, ainsi que l'INSERM. SPHERE est une unité pluridisciplinaire qui cherche à développer et valider des méthodes qui puissent être mobilisées dans des études cliniques ou épidémiologiques. Elle compte des biostatisticiens, chercheurs en santé publique, en sciences humaines et sociales (économie de la santé, psychologie, sociologie) des cliniciens (dermatologie, addictologie, néphrologie, réanimation, médecine générale) et des pharmacologues. La direction est assurée conjointement par Véronique Sébille, directrice (Université de Nantes) et Bruno Giraudeau, directeur adjoint (Université de Tours). De nombreux étudiants sont accueillis dans l'unité, étudiants de M1, M2 et doctorants. Il y a actuellement plus de 20 doctorants dans l'unité.

### *Supervision*

Le doctorat sera supervisé par Bruno Giraudeau, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de biostatistique (<https://orcid.org/0000-0003-3031-8258>). Le lieu d'exercice sera Tours. L'inscription en thèse se fera auprès de l'école doctorale Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) à Tours.

Ce doctorat s'inscrivant dans le cadre d'un projet ANR, des interactions avec des chercheurs(es) auront lieu durant toute la durée de la thèse :

- d'une part avec les membres de l'unité APEMAC (Nancy) impliquées dans le projet : Nelly Agrinier, Laëtitia Minary et Joëlle Kivits
- d'autre part avec des expertes dans le domaine de la méthodologie des essais en cluster, impliquées dans le conseil scientifique du projet ESCIENT : Monica Taljaard (Ottawa, Canada), Sandra Eldridge (Londres, UK), Elisabeth Turner (Duke, USA) et Agnès Caille (Tours, France).

### *Rémunération*

Dans le cadre du projet ESCIENT, la rémunération prévue pour le doctorat est de l'ordre de 1700€ net mensuel.

### *Prise de fonction*

Le doctorat débutera à l'automne 2021.

## **Prérequis**

Titulaire d'un Master de biostatistique ou statistique appliquée

Connaissance de la simulation numérique

## **La vie à Tours**

Comptant 136 000 habitants (360 000 pour l'agglomération) Tours est une ville à taille humaine où il fait bon vivre, et où les loyers sont abordables. Ville étudiante (plus de 30 000 étudiants à l'Université) et de caractère, Tours bénéficie de la douceur et du charme ligérien. Au cœur de la vallée de la Loire, Tours est à proximité de Chenonceau, Chambord, Villandry, le Clos Lucé et bien d'autres sites prestigieux, sur la route de la Loire à vélo ... et à 1h de train seulement de Paris.



Place Plumereau



Le pont Wilson, la Loire



Chambord,  
Cheverny, Chenonceau

## **Contact**

Bruno Giraudeau

✉ : INSERM U1246 - SPHERE

2<sup>ème</sup> étage du bâtiment tertiaire

CHRU de Tours

2 Bd Tonnellé

37044 Tours cedex 9

@ : [bruno.giraudeau@univ-tours.fr](mailto:bruno.giraudeau@univ-tours.fr)

☎ : +33 2 47 47 46 18