

Méthodes d'analyse de marqueurs de substitution appliquées aux vaccins contre la COVID-19

Stage M2/Fin d'étude


Contexte


Un *marqueur de substitution* peut se définir comme un marqueur mesurable plus tôt et/ou plus facilement que la quantité d'intérêt clinique, tout en conservant la capacité d'évaluer de manière fiable l'impact d'un traitement sur celle-ci¹. Les marqueurs de substitution portent ainsi la promesse d'une accélération du déroulement des essais cliniques. Leur évaluation représente donc un enjeu de première importance pour la recherche médicale, par exemple pour le développement de nouveaux vaccins².

Cependant, l'identification, la caractérisation, et la validation de marqueurs de substitution reste un problème difficile, qui fait toujours l'objet de recherches actives³. Aucune méthode ne fait actuellement consensus, ayant chacune des avantages et des inconvénients, avec différentes limites⁴. En particulier, deux grands paradigmes ont été utilisés pour envisager ce problème : d'une part l'approche méta-analytique^{5,6}, et d'autre part l'approche causale^{7,8}. Bien que différentes et présentant des spécificités, il existent des connections entre ces deux approches⁹.


Ce sujet de stage s'inscrit dans le programme de l'équipe associée Inria [DESTRIER](#) en collaboration avec Denis Agniel (*RAND Corporation, Santa Monica, California USA*) et Layla Parast (*University of Texas, Austin, Texas USA*). Ce travail de stage sera l'occasion d'échanges avec ces partenaires.

Objectifs

Au cours des décennies récentes, plusieurs méthodologies ont ainsi été développées et proposées pour l'évaluation de marqueurs de substitution, dont un certain nombre ont été implémentées sous forme de packages ^{10,11}.

1. Faire une revue de la littérature des différentes approches et quantité ayant été proposée pour l'évaluation des marqueurs de substitutions.
2. Implémenter un package  unifiant l'interface utilisateur et permettant grâce au lien entre les différentes méthodologies existantes.
3. Comparer les différentes méthodes disponibles en les appliquant à l'évaluation du taux d'anticorps (standardisé) comme marqueur de substitution pour l'efficacité des vaccins contre la COVID-19^{12,13}.

Compétences requises :

- bonnes connaissances en Biostatistique
- excellentes connaissances de la programmation et du développement sous 
- Master 2 en Biostatistique, école d'ingénieur en statistique ou équivalent
- intérêt pour la recherche médicale, en particulier la recherche vaccinale
- maîtrise de l'anglais scientifique écrit et parlé

Structure d'accueil :

Équipe SISTM

Inria Bordeaux Sud-Ouest & Inserm U1219 *Bordeaux Population Health*

Lieu de stage :

Centre de Recherche Inserm U1219 *Bordeaux Population Health* – Équipe SISTM

Université de Bordeaux – ISPED

146, rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex

Durée :

Stage de 5 à 6 mois

Rémunération :

Gratification selon les grilles (15% du plafond de la sécurité sociale, soit environ 550€/mois)

Contact :

Envoyer une lettre de motivation accompagnée d'un CV détaillé à **Boris Hejblum** :

boris.hejblum@u-bordeaux.fr

Bibliographie

1. Prentice, R. L. Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. *Statistics in medicine* **8**, 431–440 (1989).
2. Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R. & Halton, J. Developing covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England journal of medicine* **382**, 1969–1973 (2020).
3. Parast, L., McDermott, M. M. & Tian, L. Robust estimation of the proportion of treatment effect explained by surrogate marker information. *Statistics in medicine* **35**, 1637–1653 (2016).
4. VanderWeele, T. J. Surrogate measures and consistent surrogates. *Biometrics* **69**, 561–565 (2013).
5. Burzykowski, T., Buyse, M. & Molenberghs, G. *The evaluation of surrogate endpoints*. vol. 427 (Springer, 2005).
6. Burzykowski, T. *et al.* Meta-analytic approach to evaluation of surrogate endpoints. in *Handbook of meta-analysis* 457–478 (Chapman; Hall/CRC, 2020).

7. Gilbert, P. B. & Hudgens, M. G. Evaluating candidate principal surrogate endpoints. *Biometrics* **64**, 1146–1154 (2008).
8. Alonso, A., Van der Elst, W. & Molenberghs, G. A maximum entropy approach for the evaluation of surrogate endpoints based on causal inference. *Statistics in Medicine* **37**, 4525–4538 (2018).
9. Alonso, A., Meyvisch, P., Van der Elst, W., Molenberghs, G. & Verbeke, G. A reflection on the possibility of finding a good surrogate. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* **29**, 468–477 (2019).
10. Alonso, A. *et al.* *Applied surrogate endpoint evaluation methods with SAS and R*. (CRC Press New York, 2016).
11. Rotolo, F., Paoletti, X. & Michiels, S. Surrosurv: An R package for the evaluation of failure time surrogate endpoints in individual patient data meta-analyses of randomized clinical trials. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* **155**, 189–198 (2018).
12. Earle, K. A. *et al.* Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine* **39**, 4423–4428 (2021).
13. Khoury, D. S. *et al.* Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine* **27**, 1205–1211 (2021).