

Université de Nantes
Faculté de Médecine/Pharmacie/Sciences et techniques
Année universitaire 2017-2018
Session 1

Master 1 Biologie, Santé
Parcours Sciences et santé ; Bioinformatique – Biostatistique

**UE MRCE Méthodologie de la
Recherche Clinique et
Epidémiologique**

SUJET 1 : Épidémiologie infectieuse

La communauté médicale internationale est extrêmement préoccupée par ce qui semble être l'émergence d'une nouvelle maladie infectieuse contagieuse. C'est en effet ce que semble indiquer une récente publication canadienne présentant un agent infectieux jusqu'alors inconnu et une série de 5 cas atteints par cette maladie.

Le tableau clinique est sévère et caractéristique : une fièvre élevée chez un adulte jeune avec une éruption vésiculaire dans la bouche ainsi que sur la paume des mains et la plante des pieds apparaissant en quelques heures, suivies par une défaillance hépatique un à deux jours plus tard.

Question 1. Devant le risque sanitaire représenté par cette maladie émergente, un système de surveillance internationale va être mis en place. Discutez l'intérêt des différentes mesures de prévalence et d'incidence dans ce cadre et précisez laquelle est la plus adaptée.

Deux années se sont écoulées et la maladie émergente touche maintenant de nombreux pays. Depuis le début de l'épidémie, on a comptabilisé plus de 2000 cas dans l'ensemble des pays participant à la surveillance internationale. Un rapport est en préparation pour comparer la fréquence de la maladie dans les différents pays.

Question 2. a. De quel type d'étude s'agit-il ? Précisez-en les caractéristiques principales. b. Quelle méthode d'ajustement devra être utilisée avant de comparer les mesures d'occurrence entre les pays ?

La description des cas recensés a apporté des connaissances supplémentaires sur la maladie. En plus des tableaux cliniques francs décrits plus haut, il semble qu'il existe également des formes moins sévères. Les scientifiques aimeraient identifier les facteurs influençant le risque des formes sévères.

Question 3. Quel type d'étude semble le plus adapté pour identifier ces facteurs de risque ? Décrivez comment pourrait être sélectionnée la population d'étude.

Les résultats de l'étude viennent d'être publiés. L'odds-ratio brut associé à un âge jeune (< 40 ans) est égal à 3,3 (intervalle de confiance à 95 % : 1,01 — 17,8). L'odds-ratio brut associé au sexe masculin est égal à 1,9 (1,1 — 3,1).

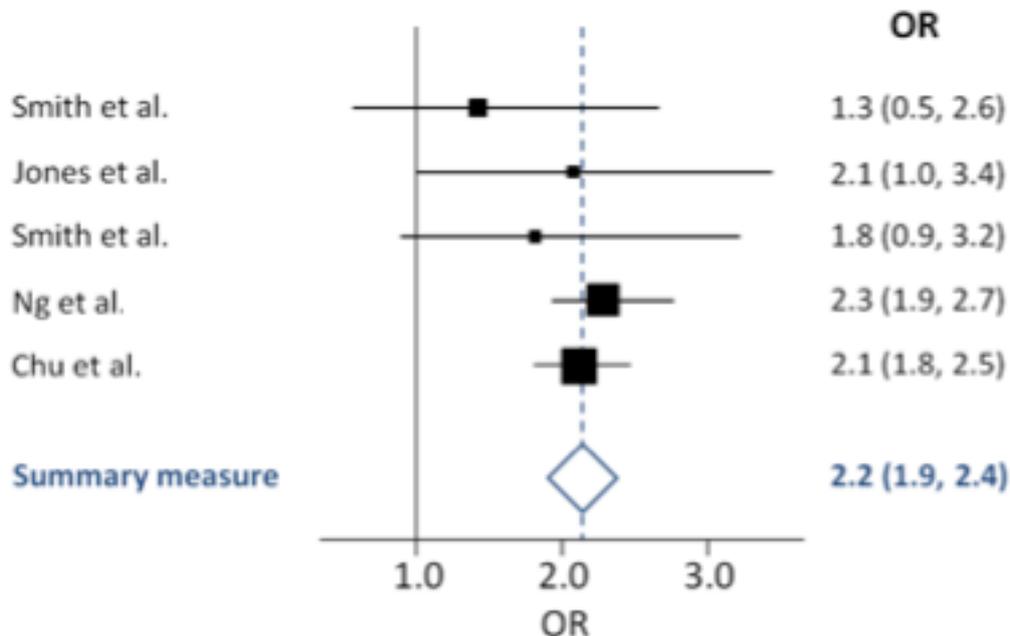
Question 4. Quelles interprétations faites-vous de ces résultats ? Commentez l'intervalle de confiance à 95 % de l'odds-ratio lié à l'âge. Pour quelle raison observe-t-on de telles valeurs ?

Les auteurs de l'étude se sont intéressés également au sur-risque lié à la consommation de tabac. On sait que la proportion de fumeur est plus élevée chez les moins de 40 ans et chez les hommes.

Question 5. a. Dessinez le graphe orienté acyclique (DAG) de la situation décrite ci-dessus. Sur quelle(s) variable(s) devrez-vous ajuster pour estimer le lien entre consommation de tabac et risque de forme sévère ?

b. Énumérer les différentes méthodes utilisables dans les études épidémiologiques pour réduire les biais de confusion.

D'autres études ont été publiées par la suite. L'un des potentiels facteurs de risque est une prise en charge médicale tardive (5 jours ou plus après le début des symptômes). Le forest plot ci-dessous résume l'information retrouvée sur cette exposition dans la littérature.



- Question 6. a. Dans quel type d'analyse ce type de diagramme est-il réalisé ? Au vu des résultats des différentes études, pourquoi une telle analyse a-t-elle été conduite ?**
b. Au vu du forest plot, quelle conclusion tirez-vous quant à la prise en charge tardive ?

Un vaccin pour cette maladie vient d'être développé. On cherche à présent à démontrer son efficacité dans la population à risque de formes sévères à l'aide d'un essai clinique.

- Question 7. a. Précisez succinctement les grandes modalités méthodologiques de l'essai qui permettront de répondre à la question d'étude tout en réduisant les biais.**
b. Proposez une mesure d'association pour mesurer l'effet du vaccin.

L'essai clinique a révélé une bonne efficacité du vaccin. On possède maintenant un recul de plusieurs années sur la maladie. Il semble qu'une part non négligeable des formes sévères de la maladie évolue vers des formes chroniques dans lesquelles les patients restent porteurs de l'agent infectieux et présentent des perturbations minimales de la fonction hépatique.

On aimerait savoir si ces formes chroniques augmentent le risque de dégénérescence hépatique (stéatose, cirrhose, cancer, etc.).

- Question 8. Quel type d'étude est le plus adapté pour cette question de recherche ? Décrivez comment pourrait être sélectionnée la population d'étude.**

- Question 9. Quel sera l'effet de la vaccination sur la prévalence des formes chroniques ? Selon le modèle « de la baignoire », citez deux événements qui auraient le même effet sur la prévalence.**

SUJET 2 : Construction de score pronostic

Une équipe de chercheurs s'intéresse aux facteurs opératoires susceptibles d'être associés à la présence d'une paralysie faciale post-opératoire après exérèse d'un neurinome de l'acoustique. Le neurinome de l'acoustique est une tumeur qui se développe sur la gaine du nerf acoustique en intracérébral. Il doit être retiré chirurgicalement quand il devient trop volumineux. Cependant, pendant l'opération, une lésion accidentelle d'une branche du nerf facial est possible (car passant à proximité de la zone opérée). Aussi, certains patients présentent une paralysie des muscles de la face après l'opération. Les chercheurs se demandent si certaines caractéristiques de la tumeur opérée sont susceptibles de prédire la survenue de paralysie faciale post-opératoire. Pour cela, 229 patients opérés pour neurinome de l'acoustique du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes sont suivis jusqu'à 10 jours après l'opération. Pour chaque patient est récupéré un ensemble de caractéristiques concernant la tumeur opérée, ainsi que la présence ou non d'une paralysie faciale 10 jours après l'opération. La fonction faciale des patients à 10 jours est évaluée de 1 à 6 (1 = parfaite, 6 = paralysie totale). Les sujets qui ont 1 ou 2 sont classés sans paralysie faciale, les sujets de 3 à 6 sont classés avec paralysie faciale. Dix jours après l'opération, 60 patients présentent une paralysie faciale.

Question 1. 1. A quel grand type d'épidémiologie correspond l'objectif de cette étude ? 2. A quel grand schéma d'étude correspond le travail présenté ici ?

Un premier facteur de risque de paralysie faciale auquel s'intéresse les chercheurs est le caractère adhérent ou non (en binaire) à la gaine du nerf lors de l'opération (une tumeur fortement adhérente serait plus difficile à retirer, entraînant un plus gros risque de lésion du nerf facial). Les chercheurs ont relevé le tableau de contingence suivant (fréquences puis pourcentages entre parenthèses) :

	Malades :	Non Malades :
Exposés :	23 (38,3)	30 (17,8)
Non exposés :	37 (61,7)	139 (82,2)

Question 2. Selon l'énoncé, complétez le tableau en indiquant à quoi correspondent Exposés/Non exposés et Malades/Non malades.

Question 3. D'après ce tableau, les chercheurs estiment un Odds-Ratio (OR) de l'exposition sur la maladie de 2,88 (Intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) : [1,4 – 4,3 ; p = 0,001]). Rappelez la formule de l'OR et interprétez l'ensemble de ce résultat expérimental.



Les chercheurs réalisent un modèle de régression multivarié expliquant la présence de paralysie faciale à J10 (oui ou non) en fonction de 5 facteurs pronostics mesurés au moment de l'opération. Les résultats de la régression sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Caractéristique	Présence d'une paralysie faciale à 10 jours	
	OR [CI _{95%}]	p
<i>Tumeur adhérente</i>		
Non	1 (Référence)	
Oui	2,3 [1,1 – 3,5]	< 0,02
<i>Stade de la tumeur</i>		
Précoce	1 (Référence)	
Avancé	3,8 [1,9 – 5,7]	< 0,001
<i>Tumeur Kystique</i>		
Non	1 (Référence)	
Oui	1,7 [0,8 – 2,6.]	0,19
<i>Position du nerf facial par rapport à la tumeur</i>		
Antérieur	1 (Référence)	
Inférieur	2,0 [0,9 – 3,1]	0,07
Postérieur	1,4 [0,3 – 2,5]	0,53
<i>Compression du tronc cérébral par la tumeur</i>		
Non	1 (Référence)	
Oui	1,5 [0,5 – 2,5]	0,24

Question 4. 1. Quel est le type de régression que les chercheurs ont utilisé pour aboutir à ce résultat ? 2. En prenant en compte le caractère multivarié de l'analyse, interprétez les résultats concernant le caractère adhérent de la tumeur. 3. Ce résultat confirme-t il ce que suggérait l'analyse de la question 3 ? Justifiez

En regardant les résultats de ce modèle, certains facteurs pronostics suspectés ne montrent pas ici, d'association avec la présence de paralysie faciale à J10. Les chercheurs se demandent s'il y a possibilité de simplifier le modèle sans perdre excessivement en adéquation aux données. L'AIC (Akaike Information Criterion) du modèle à 5 variables (question précédente) est de 455,7. L'AIC d'un nouveau modèle à 2 variables ne contenant que le stade et le caractère adhérent de la tumeur est de 448,6.

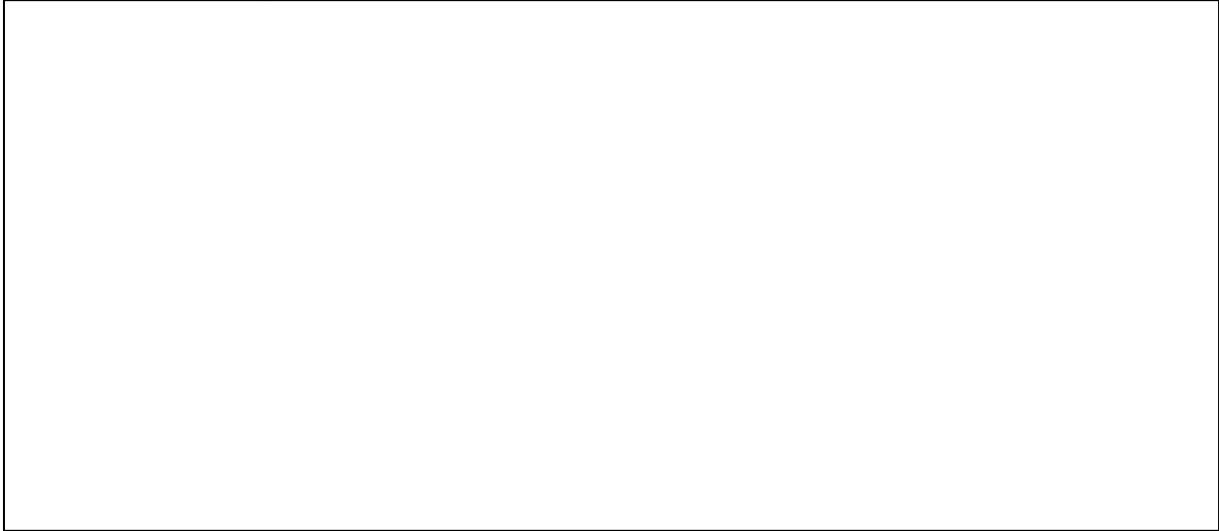
Question 5. Selon le principe de parcimonie, quel modèle faudrait-il privilégier ici ? Justifiez.

Les chercheurs retiennent le modèle le plus parcimonieux et cherchent à en évaluer la validité interne. Voici ci-dessous les résultats concernant la calibration du modèle (test de Hosmer et Lemeshow).

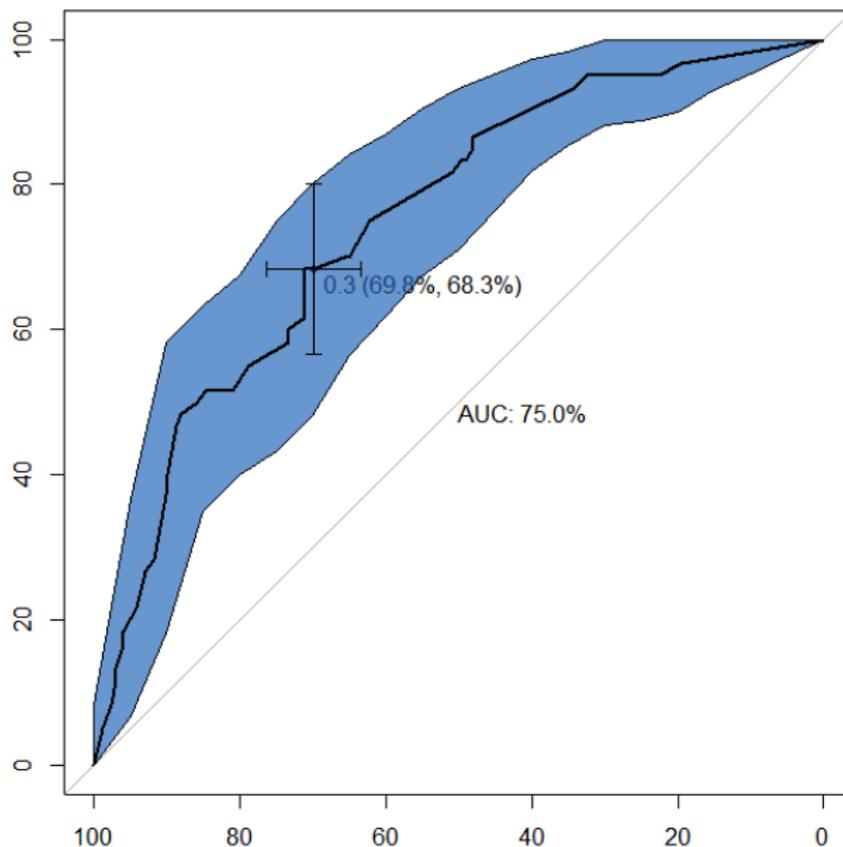
Décile de risque croissant	Nombre de sujets	Risque correspondant	Nombre d'évènements observés	Nombre d'évènements attendus
1	58	0.07 – 0.11	3	5.1
2	31	0.11 – 0.143	5	4.4
3	4	0.143 – 0.147	2	0.6
4	27	0.147 – 0.20	5	5.3
5	17	0.20 – 0.26	4	3.9
6	23	0.26 – 0.34	8	7.2
7	22	0.34 – 0.43	5	8.1
8	24	0.43 – 0.52	15	11.2
9	23	0.52 – 0.73	13	14.2
Total	229		60	60

$\chi^2 = 9.8, \text{ddl} = 8, p = 0.28$

Question 6. 1. Selon ces résultats, rejette-t-on l'hypothèse de calibration adéquate du modèle ? 2. Quelle est la catégorie de risque ou l'écart entre prédictions par le modèle et observations est le plus fort ?



Les chercheurs explorent maintenant la discrimination du modèle. Un seuil de probabilité prédite optimal par le modèle est recherché afin de classer les sujets de manière binaire (prédiction de paralysie ou non). Selon l'analyse, ce seuil est de 0,3 (Sensibilité = 69,8%, Spécificité = 68,3%). Les sujets avec une probabilité prédite de plus de 0,3 de faire une paralysie faciale seront classés comme ayant une paralysie faciale, les autres non. Voici le graphique de cette analyse de discrimination.



Question 7. 1. Comment se nomme ce graphique ? 2. Que représente l'axe des abscisses et des ordonnées ? 3. Citez une méthode permettant d'aboutir à ce seuil de 0,3 ? 4. Donnez l'interprétation de « AUC = 0,75 ».



Les chercheurs se demandent s'il ne serait pas judicieux de choisir le seuil 0,5 plutôt que 0,3.

Question 8. 1. Ce choix aura-t-il une influence sur la sensibilité et/ou la spécificité ? 2. Si oui, dans quel(s) sens pour la Se et/ou la Sp ? 3. Quel serait l'impact (pas de changement, augmentation, diminution), en termes de faux positifs et/ou de faux négatifs ?

Le caractère adhérent ou non de la tumeur est jugé directement par le chirurgien au moment de l'opération.

Question 9. Quel biais cette méthode de mesure est-elle susceptible d'entraîner ? Justifiez.