

Université de Nantes
Faculté de Médecine/Pharmacie/Sciences et techniques
Année universitaire 2016-2017
Session 1

Master 1 Biologie, Santé
Parcours Sciences médicales ; Bioinformatique – Biostatistique ; Sciences
Biologiques

N°ETUDIANT :

<p>UE MRCE Méthodologie de la Recherche Clinique et Epidémiologique 18/05/2017 ANTOINE VANIER Durée de l'épreuve : 2 heures</p>
--

**N'OUBLIEZ SURTTOUT PAS D'INDIQUER VOTRE NUMERO D'ÉTUDIANT EN
HAUT DE CETTE PAGE !**

**LE SUJET COMPORTE 10 PAGES, EN CAS D'ANOMALIE, VEUILLEZ AVERTIR LE
SURVEILLANT DÈS LE DÉBUT DE L'ÉPREUVE. AUCUNE RÉCLAMATION NE
SERA ADMISE PAR LA SUITE**

LES DOCUMENTS NE SONT PAS AUTORISÉS. CALCULATRICES AUTORISÉES

SUJET 1 : Epidémiologie (30 points)

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme en France (49 000 nouveaux cas par an, soit 31% des cancers de la femme) et la première cause de mortalité par cancer chez la femme (11 000 décès par an). De manière générale, après 5 ans, 83,5% des femmes atteintes d'un cancer du sein sont vivantes. Un grand nombre des tumeurs du sein expriment à leur surface membranaire 3 types de récepteurs spécifiques : les récepteurs aux œstrogènes (Ro+), les récepteurs à la progestérone (Rp+) et les récepteurs au facteur de croissance épidermoïde humain 2 (HER2+). La majorité des cancers du sein expriment au moins un de ces trois récepteurs. L'avantage est qu'on dispose de thérapies qui ciblent ces récepteurs ce qui améliore le pronostic. Mais, 15% des cancers du sein sont dits « triple-négatifs » (Ro-, Rp-, HER2-) : les cellules de ces cancers n'expriment aucuns de ces 3 récepteurs. On suppose que ces tumeurs « triple-négatives' » sont de moins bon pronostic. En 2017, pour investiguer cette hypothèse, des chercheurs récupèrent les données de l'ensemble des registres de cancer français (qui couvrent 20% de la population d'étude, c'est-à-dire les femmes atteintes d'un cancer du sein en France). L'échantillon d'étude est composé des nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués en 2010, présents dans la base de données des registres. Sont comparés deux groupes : les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein « triple-négatif » *versus* les autres. Au 31 Décembre 2015, on vérifie si l'ensemble des femmes de cet échantillon sont décédées ou vivantes.

Question 1. Quel est le type d'étude réalisée ici ? Décrivez en fonction de : 1/ la temporalité (vis-à-vis des analyses), 2/ du but de l'étude, 3/ du contrôle de l'exposition ou non, 4/ du choix des individus. De manière générale, à quel grand type de schéma classique correspond cette étude ?

Après analyse des données, les chercheurs forment le tableau de contingence suivant :

	Décédées	Vivantes
Exposés :	414	1178
Non exposés :	1179	7182

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

Question 3. Estimez le pourcentage de mortalité pour l'ensemble des femmes atteintes de cancer du sein peu importe l'appartenance à un groupe d'exposition, puis dans chacun des groupes d'exposition.

Question 4. L'intervalle de confiance à 95% du pourcentage de mortalité pour l'ensemble des femmes atteintes de cancer du sein est : [15,3% – 16,7%]. Selon les données fournies dans l'énoncé, l'échantillon d'étude semble-t-il représentatif de la population en termes de mortalité ? Justifiez.

Question 5. Quelle mesure relative du risque vous paraît la plus adaptée dans ce type d'étude ? Calculez-la (détaillez le calcul). Sachant que l'intervalle de confiance à 95% de cette estimation est [1,74 – 1,94]. Quelle est l'interprétation de ce résultat ?

Les chercheurs supposent que plusieurs autres facteurs pronostics sont susceptibles d'avoir altéré la mesure de l'association entre cancer triple-négatif et mortalité : le stade de la tumeur au diagnostic et le grade SBR de la tumeur au diagnostic (un indice reflétant le degré de différenciation des cellules tumorales). Les chercheurs décident de réaliser des analyses complémentaires afin de prendre en compte ces facteurs.

Question 6. Quel type de biais les chercheurs essaient ils ici de contrôler ?

Les deux nouveaux facteurs évoqués ci-dessus sont connus pour être des facteurs qui expliquent l'état de la patiente à 5 ans (décédée ou vivante). Par ailleurs, ces deux facteurs sont corrélés à l'exposition principale étudiée (état triple négatif ou non). De plus, ces deux facteurs sont corrélés entre eux.

Question 7. Complétez le diagramme acyclique orienté (diagramme causal) représentant les relations entre exposition principale, les 2 nouveaux facteurs évoqués, et le statut à 5 ans, selon les ce qui vient d'être indiqué dans l'énoncé.

Les chercheurs réalisent une régression logistique multivariée expliquant le statut à 5 ans (décédée ou vivante) en fonction de l'ensemble des facteurs évoqués ci-dessus. Voici les résultats de la régression.

Caractéristique	Patiente décédée à 5 ans	
	OR [IC _{95%}]	p
<i>Tumeur « triple-négatif »</i>		
Non	1 (Référence)	
Oui	1,53 [1,33 – 1,73]	< 0,001
<i>Stade de la tumeur</i>		
Précoce	1 (Référence)	
Avancée	2,52 [2,22 – 2,72]	< 0,001
<i>Grade SBR</i>		
Différenciée	1 (Référence)	< 0,001
Moyennement différenciée	1,35 [1,02 – 1,68]	
Peu différenciée	2,15 [1,70 – 2,60]	

Question 8. Interprétez l'Odds-Ratio de la présence de tumeur triple-négatif (en tenant compte du caractère multivarié de l'analyse). Ce résultat confirme-t-il ce que suggérait l'analyse de la question 5 ?

Question 9. Interprétez l'Odds-Ratio de la présence d'une tumeur au grade peu différencié (en tenant compte du caractère multivarié de l'analyse).

L'examen biologique de laboratoire permettant de classer les tumeurs en « tumeur triple-négatives » ou non n'est malheureusement pas parfait. Sa sensibilité est de 97% et sa spécificité est de 72%.

Question 10. Quel est le type de biais que peut entraîner cette constatation ? Est-il différentiel ? Justifiez.

Question 11. Si on applique cet examen biologique de détermination des tumeurs « triple-négative » dans une population où ces tumeurs représentent 30% de l'ensemble des tumeurs du sein au lieu de 15%, y-a-t-il une modification des indicateurs suivants ? (Entourez la bonne réponse)

Sensibilité : - augmente - pas de modification - diminue

Spécificité : - augmente - pas de modification - diminue

Valeur prédictive positive : - augmente - pas de modification - diminue

Valeur prédictive négative : - augmente - pas de modification - diminue

Question 12. Un autre examen biologique pour détecter les tumeurs « triple-négatives » existe. Sa sensibilité est de 65% et sa spécificité est de 92%. Pour limiter au mieux possible le biais discuté en question 9, quelle est la meilleure stratégie ? Utiliser le premier examen de la question 9 ? Utiliser ce nouvel examen ? Ou alors combiner les deux (et si oui, dans quel ordre ?) Justifiez.

SUJET 2 : Recherche clinique (10 points)

L'hépatite chronique, une inflammation chronique des cellules du foie, est une affection sévère, dont l'une des origines est l'infection par le virus de l'hépatite C. L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est diagnostiquée par les examens virologiques de dosage des anticorps anti-VHC (la séropositivité témoigne de l'existence d'une infection), et de dosage du nombre de copies d'ARN viral du VHC (virémie) à l'aide de techniques d'amplification du génome (par PCR - la virémie est considérée comme un marqueur de l'évolutivité de la maladie). Une infection par le virus de l'hépatite C augmente fortement le risque de développer une cirrhose hépatique, survenant en général autour de 15 ans après l'infection, qui fréquemment entraîne le développement d'un cancer du foie environ 20 ans après l'infection. La principale cause de mortalité des sujets atteints d'une hépatite C est ainsi le développement d'un cancer du foie.

Jusqu'à récemment, le traitement habituel de l'hépatite C reposait sur l'interféron α (IFN- α) (en intramusculaire (IM) pendant 6 mois), associé à de la ribavirine (en 1 comprimé par prise pendant 6 mois). Ce traitement a pour but de détruire le virus, ce qui se traduit par une virémie quasi nulle ou indétectable après 6 mois de traitement. Cependant, ce succès n'est observé que chez 45% des patients infectés environ. Récemment, une nouvelle classe thérapeutique de molécules antivirales a été développée, dont le simeprevir (en 1 comprimé par prise pendant 6 mois). Ce nouveau médicament est supposé entraîner une meilleure réponse anti-virale. Des chercheurs se proposent de prouver la meilleure efficacité de ce nouveau traitement. L'essai compare une stratégie thérapeutique contenant du simeprevir à la stratégie existante. L'attribution à un des deux groupes est au hasard. L'essai a été réalisé dans 71 sites répartis dans 13 pays. Ni les patients, ni les soignants se sont au courant de l'attribution des sujets à l'une ou l'autre stratégie. Le critère principal de jugement est le pourcentage de sujets chez qui la virémie est nulle après 12 semaines de traitement. Les critères secondaires concernent la réponse à 24 semaines, ainsi que la présence d'effets secondaires.

**Question 1. Selon la classification des essais cliniques, quel est le type d'essai réalisé ici ?
Détaillez en termes de phase, d'objectif de l'essai, lieu de réalisation, procédure d'attribution du traitement, contrôle de l'aveugle, type de schéma expérimental.**

Pour décider de la stratégie thérapeutique mis en place dans chacun des bras, il faut composer avec deux critères : 1/ l'essai doit être éthique, c'est-à-dire que si une stratégie préexistante de traitement existe, elle doit être proposée à tous les patients de l'essai ; 2/ il faut que les patients d'après la présentation thérapeutique ne puissent pas deviner à quel bras ils appartiennent afin de ne pas lever l'aveugle.

Question 2. Au vu des considérations qui viennent d'être exposées, choisissez d'après les 5 propositions suivantes la proposition de schéma thérapeutique qui convient (Entourez la bonne réponse).

1/ Simeprevir *versus* 1 comprimé placebo

2/ Simeprevir *versus* interféron alpha + ribavirine

3/ Simeprevir + 1 comprimé placebo + 1 injection IM placebo *versus* interféron alpha + ribavirine

4/ Simeprevir + interféron alpha + ribavirine *versus* interféron alpha + ribavirine + 1 comprimé placebo

5/ Simeprevir + interféron alpha + ribavirine *versus* 1 comprimé placebo + 1 comprimé placebo + 1 injection IM placebo

Pour planifier le nombre de sujets nécessaires à recruter dans chacun des bras, les investigateurs ont fait les hypothèses suivantes : un risque alpha (ou de première espèce) fixé à 5%, une puissance minimale de 90%. Par ailleurs, ils ont supposé mettre en évidence une supériorité de la nouvelle stratégie avec 20% de sujets en plus avec virémie nulle à 12 semaines (succès) comparé à la stratégie de référence en partant de 45% de réponse dans la stratégie initiale (donc 65% de succès avec la nouvelle stratégie : $65 - 45 = +20\%$ de succès). Ils ont conclu à la nécessité de recruter 125 sujets dans le groupe contrôle et 250 sujets dans le groupe nouvelle stratégie.

Question 3. Selon ces informations, quel(s) est(sont) la(les) proposition(s) vraie(s). Entourez-la(les) bonne(s) réponse(s).

1/ L'essai montrera une différence statistiquement significative seulement à la condition que la différence observée entre les 2 groupes soit de 20% (ce qui a été supposé dans la planification).

2/ Si en vrai l'effet du nouveau traitement est 20% de succès en plus, il y a au plus 10% de risque que cet essai n'arrive pas à montrer cette différence.

3/ Si en vrai l'effet du nouveau traitement est 20% de succès en plus, il y a au moins 90% de chances que cet essai arrive à montrer cette différence.

4/ Si en vrai le nouveau traitement n'a pas d'effet, il y a 5% de risques que l'essai conclue quand même à un l'existence d'un effet.

5/ Si on recrute moins de sujets que ce qui est planifié, la puissance de l'essai augmente.

Les investigateurs décident de réaliser l'analyse statistique en conservant dans chaque bras l'ensemble des patients randomisés à l'exception de ceux qui se sont révélés inéligibles après la randomisation et en retirant ceux qui n'ont pas reçu au minimum la première dose de traitement.

Question 4. A quel type d'analyse du critère principal cela correspond -il ? Est-ce une méthode recommandée d'analyse pour ce type d'essai ?

L'analyse de l'essai montre un taux de succès (virémie nulle après 12 semaines) de 50% dans le groupe contrôle (n = 130) et de 80% dans le groupe nouvelle stratégie (n = 264), soit une différence de 30% en faveur du simeprevir (Intervalle de confiance à 95% : [20,1 – 38,6]), $p < 0,0001$).

Question 5. Définissez l'hypothèse nulle (H_0) et l'hypothèse alternative (H_1) du test statistique réalisé. Citez un type de test statistique possible qui peut être réalisé pour conduire cette analyse. Interprétez les résultats de cette analyse. Quelle est la conclusion ? Qu'est-ce qu'implique ce résultat en termes de causalité et pourquoi ?

Les auteurs se sont intéressés à la proportion de sujets ayant reporté un niveau anormal de fatigue en cours de traitement. 40% des sujets du groupe nouveau traitement (sur 264) ont déclaré être anormalement fatigués *versus* 38% dans le groupe contrôle (sur 138) ($p = 0.64$).

Question 6. Quels sont les interprétations possibles de ce résultat ?

On considère en général en recherche clinique qu'un bon critère principal est un critère clinique « dur ». Ici le critère choisi est un critère biologique intermédiaire et non clinique (la disparition de l'ARN viral dans le sang).

Question 7. Quel devrait être le critère clinique principal idéal ici ? Pourquoi les investigateurs ne l'ont-ils pas choisi ?