

Université de Nantes
Faculté de Médecine/Pharmacie/Sciences et techniques
Année universitaire 2019-2020
Session 2

**Master 1 Sciences et santé / Sciences du médicament / Bioinformatique,
Biostatistique**

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

Épidémiologie

On sait depuis plusieurs années que la consommation de fruits et de légumes est bénéfique pour la santé. On a ainsi montré à maintes reprises que les individus ayant une consommation élevée de fruits et de légumes avaient un risque plus faible de mortalité globale, de cancers, de maladies cardio-vasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux.

En revanche, l'effet protecteur de la consommation de fruits et de légumes sur le risque de maladie coronarienne est encore discuté.

Question 1. Quelle est la question de recherche derrière cette incertitude ? Utilisez la méthode PICO pour l'énoncer clairement.

Question 2. Quel type d'étude serait la plus adaptée pour répondre à cette question de recherche ? Argumenter votre choix et précisez-en les grandes caractéristiques.

Question 3. En fonction de votre réponse à la question 2, quelle est le plus grand risque de biais de sélection pour ce type d'étude ?

Question 4. Comment peut-on mesurer la consommation de fruits et légumes ? Donnez un exemple pour chacun des quatre grands types de variable.

Question 5. Selon votre réponse à la question 2, quelle mesure d'occurrence ou d'association serait la plus adaptée pour répondre à la question d'étude ? Argumenter votre choix.

Question 6. Votre étude a été lancée et vous en analysez les premiers résultats. Les premières analyses bivariées (croisements simples, non multivariés) montrent une valeur $p = 0,047$ pour le lien entre la consommation de fruits et légumes et le risque de maladie coronarienne. Comment interprétez-vous ce résultat ? Quelles sont les précautions à prendre pour cette interprétation ?

Question 7. Le tableau suivant montre les résultats d'une régression logistique entreprise par la suite. À quoi sert ce type d'analyse ? Interprétez les différents résultats et coefficients.

	OR	IC95%
Age (par an)	1,12	1,04-1,7
Sexe masculin	1,8	1,2-2,9
Consommation de fruit et légumes		
faible	1	
modérée	0,92	0,83-1,2
élevée	0,84	0,78-0,96

Question 8. La consommation de fruits et légumes des participants a été mesurée à l'aide d'un questionnaire alimentaire. Il était demandé aux participants de noter pendant un mois la composition de leur repas et, si possible, de les prendre des photos. Dans le questionnaire, il leur était présenté différents aliments, pour lesquels ils devaient rapporter la portion consommée au cours du dernier mois. Ils étaient pour cela aidés de photographies présentant différentes portions dudit aliment.

Comment cette méthodologie peut-elle biaiser les résultats de l'étude ? Citez le type de biais concerné.

Ce biais pourrait-il modifier les résultats de la régression logistique ? La régression logistique aurait-elle pu prendre en compte ce biais ?

Recherche clinique

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.

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 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 ?