

Méthodologie de la Recherche Clinique et Epidémiologique

Examen écrit – Session 1

2019-2020

Épidémiologie

La maladie à coronavirus de 2019 (COVID-19) est une maladie émergente apparue fin 2019 en Chine, dans la ville de Wuhan. Elle s'est ensuite rapidement répandue tout autour du monde, ce qui a amené l'OMS à qualifier cette éclosion épidémique de pandémie en mars 2020.

Question 1. Depuis le début de l'épidémie, le contrôle de la maladie passe en grande partie par une surveillance épidémiologique active. Quel indicateur d'occurrence de cas (indicateur de morbidité) est le plus adapté pour surveiller une maladie d'évolution rapide ? Justifier votre choix et préciser son mode de calcul.

Question 2. Au vu de l'évolution rapide de la situation épidémique, plusieurs équipes ont mis en place des études cherchant à mettre en évidence les facteurs de risque des formes graves de la maladie. Formalisez cette question de recherche à l'aide de la méthode PICO.

Question 3. Au début de l'épidémie, lorsque le nombre de cas était encore restreint, quel type d'étude semble le plus adapté à pour répondre à cette question ? Justifier votre réponse.

Question 4. Assez rapidement, il s'est avéré que l'âge était un facteur de risque prédominant dans le développement des formes sévères. On sait que l'âge est également associé à un certain nombre de morbidités qui pourraient également jouer un rôle dans la survenue de forme sévère. De quel type de biais s'agit-il ? Donnez 3 solutions qui pourraient être utilisées dans ce contexte pour prendre en compte ce biais. Certaines de ces solutions doivent être liées à la méthodologie, d'autres aux méthodes d'analyses.

Question 5. Le diabète de type 2 et l'hypertension sont également suspectés d'être des facteurs de risque de forme grave de la COVID-19. On sait également que ces deux comorbidités augmentent en fréquence avec l'âge. Enfin, il existe une association statistique entre diabète de type 2 et hypertension, tous deux étant en partie dus à un mode de vie sédentaire.

Dans ce système causal, sur quelle(s) variable(s) est-il nécessaire d'ajuster pour estimer le lien entre âge et forme grave de la COVID-19 ? Vous pouvez vous aider d'un DAG pour répondre à cette question, en considérant le mode de vie sédentaire comme une variable latente, non observable (vous ne pouvez donc pas ajuster dessus). Si vous ne pouvez pas construire votre DAG sur votre sujet, vous pouvez simplement le décrire.

Question 6. Dans de nombreuses études, la plupart des cas de COVID-19 confirmés étaient identifiés à l'hôpital. Quel type de biais cela peut-il occasionner ? Justifiez votre réponse.

Question 7. Voici des résultats d'association entre le décès et certaines expositions chez les patients atteints de COVID-19. Les intervalles de confiance à 95 % sont présentés entre crochets.

Variable	OR brut	OR ajusté
Age, par année	1,14 [1,09 ; 1,18]	1,10 [1,03 ; 1,17]
Maladie coronarienne	21,4 [4,64 ; 98,76]	2,14 [0,26 ; 17,79]
Score de défaillance multi-viscérale (SOFA)	6,14 [3,48 ; 10,87]	5,65 [2,61 ; 12,23]

Interprétez les résultats bruts, ajustés et les différences entre les deux.

Question 8. Cette crise sanitaire internationale a un impact important sur le système de publication des articles scientifiques. Devant le besoin de données pour la prise en charge des patients, de nombreuses revues ont acceptés des études de qualité inférieure à leurs standards traditionnels. Des études de petits effectifs, notamment, avaient plus de chance d'être publiées qu'habituellement, surtout si elles mettaient en évidence des résultats positifs originaux.

Quel type de biais ce dérèglement du système de publication peut engendrer ? Quel impact cela peut-il avoir sur les résultats d'une méta-analyse ?

Essai thérapeutique

La poliomyélite aiguë antérieure infectieuse (PPS) est une pathologie, qui après guérison, peut générer un syndrome de fatigue chronique. C'est une pathologie extrêmement rare. Aucune possibilité thérapeutique n'est jusqu'ici disponible. Le modafinil peut être une possibilité thérapeutique pour diminuer la sensation de fatigue. Des chercheurs se proposent de prouver l'efficacité de ce nouveau traitement. Les patients inclus doivent répondre aux critères de définition d'un syndrome de fatigue chronique post PPS. L'essai compare une stratégie thérapeutique contenant du modafinil à l'existant. L'essai est réalisé dans un unique Centre Hospitalier Universitaire de référence sur ce syndrome en France. Ni les patients, ni les soignants ne sont au courant de l'attribution des sujets à l'une ou l'autre stratégie. Le critère principal de jugement est la sévérité de la sensation de fatigue mesurée par le score global de la Fatigue Severity Scale (FSS) (une échelle de 9 questions, le score global va de 1 à 7, plus le score est élevé, plus le sujet est fatigué). Le schéma expérimental de l'étude est représenté ci-dessous.

Question 1. Selon la classification des essais cliniques, quel est le type d'essai réalisé ici ? Détaillez en termes de 1/phase, 2/d'objectif de l'essai, 3/lieu de réalisation, 4/procédure d'attribution du traitement, 5/contrôle de l'aveugle, 6/type de plan expérimental.

Question 2. Le plan expérimental de l'essai est particulier. Selon les données de l'énoncé, ce plan est-il pertinent ? Justifiez.

Question 3. Le plan expérimental utilisé ici repose sur 3 hypothèses fortes pour être valide, quelles sont-elles ?

Les critères de non-inclusion contiennent : 1/ Patient présentant à la visite d'inclusion un score absolu à la Fatigue Severity Scale (FSS) inférieur à 3, 2/ Patients présentant un trouble du sommeil avéré.

Question 4. A votre avis, pourquoi les investigateurs ont-ils décidé de ne pas inclure ces patients dans l'essai (répondez pour les patients de type 1, puis de type 2)?

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 80%. Par ailleurs, ils ont supposé mettre en évidence 1 point de différence moyenne en moins entre le groupe modafinil et le groupe placebo au score de la FSS à la fin de l'étude. Pour cela, les investigateurs concluent qu'il est nécessaire de recruter 15 sujets par groupe.

Question 5. En décidant de choisir la FSS (un questionnaire auto-administré donnant un score) comme critère principal de jugement, les investigateurs basent leur évaluation sur un critère subjectif (relatif à ce que ressent le patient) et non objectif (comme une valeur biologique...). A votre avis, pourquoi ce choix dans ce contexte ?

Question 6. Selon les informations sur la planification de l'étude, quel(s) est(sont) la(les) proposition(s) vraie(s). Indiquez (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 1 point (ce qui a été supposé dans la planification).

2/ Si en vrai l'effet du nouveau traitement est 1 point de fatigue en moins, il y a au plus 20% de risque que cet essai n'arrive pas à montrer cette différence.

3/ Si en vrai l'effet du nouveau traitement est 1 point de fatigue en moins, il y a au moins 80% 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.

A baseline, les investigateurs mesurent le niveau de symptomatologie dépressive potentielle des sujets (la dépression pouvant être une cause de fatigue) en utilisant le Beck Depression Inventory II. Plus ce score est élevé, plus les sujets sont déprimés. Dans le groupe A (celui qui reçoit en premier le modafinil), le score vaut 12 en moyenne et dans le groupe B (celui qui reçoit en premier le placebo) 16 en moyenne ($p = 0,002$)

Question 7 Le fait que le test de comparaison de moyenne à baseline soit significatif est il un indicateur d'une randomisation erronée de la part des investigateurs ? Justifiez.

Finalement, 12 et 13 patients sont randomisés dans chacun des groupes.

Ce type de plan expérimental nécessite un modèle approprié pour analyser les résultats (que nous n'avons pas vu en cours, qui revient à une comparaison de moyennes). Finalement, après utilisation de ce modèle, il apparaît que l'effet traitement à la fin de l'essai est de -0,8 points en moyenne de FSS après utilisation du modafinil par rapport au placebo. Le « p » du test statistique associé vaut 0,18.

Question 8. Définissez l'hypothèse nulle (H_0) et l'hypothèse alternative (H_1) du test statistique réalisé. Quelle est la conclusion de l'essai en termes statistiques ? Quelles sont la(es) cause(s) possible(s) de ce résultat ?